

Aus der Frauenklinik
der Universitätsklinik
in Mainz
Direktor: Professor Dr. K. Thomsen

DER EINFLUSS HOHER ALDOSTERONGABEN
AUF DIE ELEKTROLYTAUSSCHEIDUNG
BEI GESUNDEN SCHWANGEREN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
in
Mainz

vorgelegt von
Manfred Derra
aus Elbing

Mainz 1965



Dekan : Prof. Dr. G.W. Korting

Referent : Prof. Dr. G. Stark

Correferent : Prof. Dr. K. Thomsen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinem Vater und meiner Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

So eindrucksvoll die rasche Entwicklung der Forschung in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Steroidhormone auch gewesen sein mag, so bedeutsam ihre Ergebnisse allein für die Klinik waren, es blieb trotz intensiver Forschungsarbeit so manches Feld dieses Komplexes noch unerhell.

Besonders dem Aldosteron, einem Hormon der Nebennierenrinde gelten zur Zeit zahlreiche, zielstrebige Bemühungen, seine biologische Funktion und vor allem seine pathophysiologische Rolle möglichst vielseitig zu beleuchten und restlos aufzuklären, um nicht länger auf unsichere Spekulationen angewiesen zu sein.

Die Geschichte des Aldosterons ist noch relativ jung. Aber schon lange vor seiner Isolierung und chemischen Identifizierung hatte man die Existenz eines "Salz-Wasser-Hormons" vermutet, und SWANN (109) stellte 1940 schon das Postulat auf, daß

- 1.) die Zona glomerulosa der Bildungsort dieses Salz-Wasser-Hormons sein müsse und daß
- 2.) seine Sekretion ziemlich unabhängig vom Einfluß der Hypophyse erfolge.

Und zwar leitete er diese Vermutungen von eigenen anatomisch-morphologischen und physiologisch-funktionellen Beobachtungen ab, die auch von anderen Untersuchern bestätigt wurden, daß nämlich nach Hypophysektomie weniger schwere Störungen im Salz-Wasser-Haushalt auftraten als nach Adrenalektomie und die Zona glomerulosa dabei nicht in gleichem Maße wie die Zona fasciculata und Zona reticularis atrophiierte (109).

Nachdem man 1943 schon 28 Steroide aus der Nebennierenrinde isoliert hatte (33, 43), galt es noch eine verbliebene, amorphe Fraktion zu identifizieren, von der man bis dahin aber schon wußte, daß sie eine starke Natriumretinierende Wirkung

besaß (124).

DEMING und LUETSCHER (26) gelang 1950 der Nachweis dieses "sodium retaining factor" im Harn Oedemkranker, und 1953 erfolgte durch SIMPSON, TAIT, WETTSTEIN, NEHER, von EUW und REICHSTEIN (97) die Isolierung dieser mineralstoffwechselwirksamen Substanz erstmals in kristalliner Form aus Rinder- und Schweinenebennieren.

NEHER und WETTSTEIN (76) isolierten diese Substanz später auch aus dem Harn von Menschen. Pro Tonne Nebennieren des Handels wurden damals 44-140 mg, pro 24 Std. Harn von normalen Menschen ca 2%, bei Menschen mit Herzfehlern, Nephrosen, Cirrhosen bis zu 200% des Hormons gewonnen (121).

Ein Jahr nach der Isolierung des Hormons hatte die Arbeitsgruppe SIMPSON, TAIT, WETTSTEIN, NEHER, von EUW, SCHINDLER und REICHSTEIN (98) auch seine chemische Konstitution aufgeklärt, und 1955 schon waren SCHMIDLIN, ANNER, BILLETER und WETTSTEIN (92) in der Lage, dieses hochwirksame Hormon zu synthetisieren.

Chemisch unterscheidet sich das Aldosteron vom Corticosteron durch eine zusätzliche Aldehydgruppe in der bei Naturstoffen sonst nur selten substituierten C₁₈-Stellung.

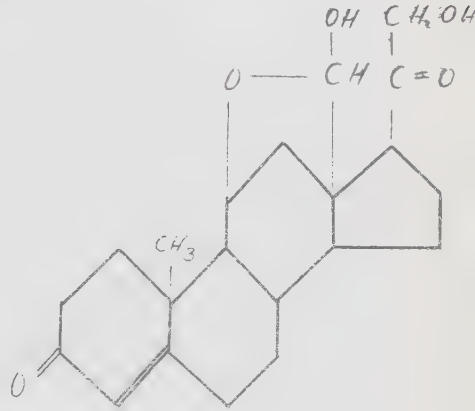
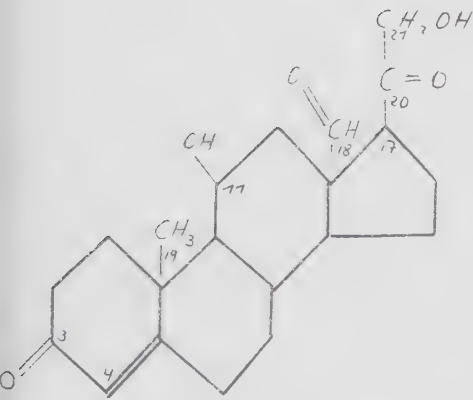
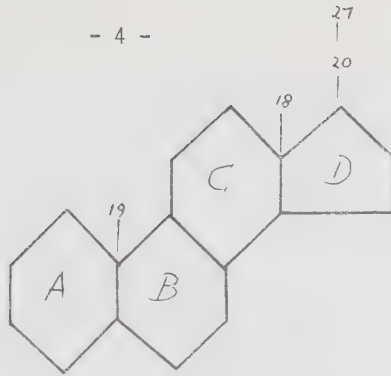
Diese Aldehydgruppe gab dem Aldosteron seinen Namen. In Lösung liegt das Aldosteron nach WETTSTEIN (121) in Halbacetalform vor (Abb. 1).

Die Annahme, daß Aldosteron in den Zellen der Zona glomerulosa der NNR gebildet wird, beruhte zwar anfänglich nur auf Beobachtungen morphologischer Veränderungen (109), gilt aber heute nach Untersuchungen von GIROUD (40), AYRES (2), SIEBENMANN (93) und weiterer Autoren (41,45,86) als bewiesen.

Nach heute allgemein gültiger Auffassung (52) unterscheidet man bei den Steroidhormonen, zu denen man die Hormone der NNR und der Gonaden zählt, vier funktionelle Gruppen mit jeweils spezifischer Struktureigentümlichkeit :

- 1.) Corticosteroide
- 2.) Androgene
- 3.) Oestrogene
- 4.) Gestagene

Die Corticosteroide wiederum lassen sich nach ihrer funktionellen Wirkung in 2 Untergruppen einteilen :



Aldehyd - Form

Hemiacetal - Form

Abb. 1

Sterangerüst und Formel von Aldosteron

(- Pregnen - 18 al - 3 - 20 dion - 11 B - 21-diol)

- a) die Glucocorticoide (Hydrocortison, Cortisol, Prednison und Prednisolon) mit Hauptwirkung auf den Fett- und Kohlehydratstoffwechsel und
- b) die Mineralocorticoide (Aldosteron und Desoxycorticosteron = Cortexon) mit Hauptwirkung auf den Mineral- und Wasserhaushalt.

Mögen sich nach bisherigen Beobachtungen die Effekte der einzelnen Corticosteroide zum Teil qualitativ überschneiden, Hydrocortison z.B. besitzt als Glucocorticoid auch Wirkungen auf den Mineralstoffwechsel (41, 42, 52, 66, 67, 68, 87, 110, 112), so sind ihre Wirkungen doch quantitativ sehr unterschiedlich, so daß man auch in diesem Falle von Haupt- und Nebenwirkungen sprechen kann. Von den uns zur Zeit bekannten Corticosteroiden besitzt das Aldosteron die größte Wirksamkeit auf den Mineralhaushalt. Selbst richtungsverschiedene Untersuchungen einer Vielzahl von Autoren ergaben hinsichtlich der biologischen Funktion des Aldosterons eine völlige Übereinstimmung (1, 38, 39, 41, 42, 45, 67, 68, 85, 87, 91, 108, 111).

Aldosteron fördert beim gesunden Menschen hauptsächlich die Rückresorption von Natriumionen im Nierentubulus, und zwar 30 mal stärker als Cortexon und erhöht die Ausscheidung von Kaliumionen, etwa 5 x mehr als Cortexon (42). Ob es nun ausschließlich am proximalen (71, 79) oder am distalen Teil des Tubulus (58, 114, 119) angreift, oder nur quantitative Unterschiede vorliegen (7, 32), darüber gehen die Meinungen auseinander.

Nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren jedoch (16, 58, 94, 108, 114, 119) liegt der Angriffspunkt des Aldosterons im distalen Abschnitt des Nierentubulus.

Außerdem soll Aldosteron auch an den übrigen minieraleliminierenden Grenzflächen des Organismus (Colonepithel, Speichel- und Schweißdrüsen) im

selben Sinne wie am Nierentubulus wirksam sein (5, 70, 125).

In der Bemühung, die Produktion, Sekretion und Ausscheidung des Aldosterons quantitativ zu erfassen, wurden bis jetzt verschiedene Bestimmungsmethoden angewandt.

Anfänglich bediente man sich biologischer Testversuche an nebennierenlosen Tieren (96, 100), doch bald wurden genauere physiko-chemische Methoden gefunden (75, 80).

Nach der heute am meisten gebräuchlichen, verfeinerten physiko-chemischen Methode von NEHER und WETTSTEIN (77) beträgt die Aldosteronausscheidung Gesunder bei normaler Natriumzufuhr (etwa 150-200 mval = 4-5 g Natrium) 2-12 μ /24 Std-Harn. Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens liegt heute bei 0,5 μ Aldosteron. Aldosteron liegt dabei sowohl in freier als auch gebundener Form vor, und zwar ist ein Teil an Glucuronsäure gekoppelt. Allein aus dem quantitativen Vergleich beider Fraktionen lassen sich mitunter Schlüsse auf Störungen im Aldosteronstoffwechsel bzw. im Abbau ziehen. Wenn man voraussetzt, daß die Gesamtausscheidung des Aldosterons in Korrelation zu seiner Sekretion steht, die Ausscheidung also als Maß für die Sekretion betrachtet, so läßt sich unter normalen Bedingungen und nach bestimmten Versuchsmethoden die Sekretionsrate des Aldosterons indirekt bestimmen. STARK (105) erhielt so bei gesunden, nichtschwangeren Frauen Werte von 75 - 221 μ (Mittelwert = 135 μ). Diese Werte stimmen gut überein mit den Ergebnissen der Versuche, bei denen die Sekretionsrate des Aldosterons direkt mittels radioaktiv markiertem Aldosteron (^3H -Aldosteron) ermittelt wurde (54-56).

Ebenfalls durch Isotopenversuche fanden AYRES u. Mitarb. (3) eine tägliche Sekretionsrate von 170-190 μ , ULICK u. Mitarb. (113) 240 μ , MULLER u. Mitarb. (73) 200 μ , JONES u. Mitarb. (49) 70-350 μ , van de WIELE u. Mitarb. (122) 100-400 μ und SIEGEN-

THALER (95) 40-180 γ .

Neuerdings können mit Hilfe doppelt markierten Aldosterons (3H - ^{14}C -Aldosteron) nach der Methode von PETERSON (81) kleinste Mengen von 0,02-0,05 γ Aldosteron in biologischen Medien erfaßt werden. Nach AYRES u. Mitarb. (3) liegt die Plasmakonzentration für Aldosteron gewöhnlich zwischen 0,03 - 0,14 γ %. Ausgeschieden werden nach seiner Angabe täglich etwa 10 γ , vorwiegend als Glucuronat, die restlichen 95 % des sezernierten Aldosterons werden wieder abgebaut.

Der Regulationsmechanismus der Aldosteronsekretion ist nach dem heutigen Stand der Wissenschaft immer noch nicht restlos geklärt. Zwar haben experimentelle und klinische Beobachtungen eine gewisse Autonomie der Aldosteronsekretion und relative Unabhängigkeit von einer übergeordneten Regulation gezeigt (13, 17, 18, 23, 24, 25, 74), aber zweifellos gibt es eine Vielzahl von Faktoren, welche die Sekretion, den Stoffwechsel, die Ausscheidung und nicht zuletzt auch die biologische Wirksamkeit des Aldosterons beeinflussen können (45).

Im Moment sei nur darauf hingewiesen, daß trotz der Bedeutung, die dem Aldosteron für die Aufrechterhaltung des sog. "inneren Milieus" zukommt, auch noch andere humorale und neurale Faktoren an der Gesamtregulation dieses komplizierten Systems beteiligt sind, bzw. unter pathologischen Bedingungen Einfluß gewinnen können.

Auf dem Wege über den Mineralstoffwechsel hat das Aldosteron auch Einfluß auf den Wasserhaushalt des Organismus. Denn infolge der Natrium-Rückresorption muß auch Wasser retiniert werden, und umgekehrt. Salz- und Wasserhaushalt sind somit eng gekoppelt. MACH (57) forderte mit Recht: "Jedes Problem des Wasserhaushaltes betrifft auch den Salzhaushalt, so daß stets ein komplexes Problem des Salz-Wasser-Haushaltes vorliegt."

Nachdem DEMING und LUETSCHER (26) das Aldosteron als "sodium-retaining-factor" erstmals im Harn

Oedemkranker nachgewiesen hatten, lag die Vermutung nahe, daß eine primär oder sekundär erhöhte Aldosteron-Produktion über eine gesteigerte Na-Rückresorption und damit verbundener Wasserretention zur Ausbildung von Oedemen führt.

Denn das Wesen eines Oedems oder eines Hydrops liegt ja hauptsächlich in der übermäßigen Ansammlung von Flüssigkeit im extrazellulären Raum, wobei die Wasser- und Na-Retention nicht nur in äquimolarer Beziehung stehen, sondern die Kochsalzkonzentration der Oedemflüssigkeit auch weitgehend mit der des Serums übereinstimmt (28,37, 47). Das besagt, daß jede Steigerung des extrazellulären Volumens auch von einer Zunahme des Natrium- und Chloridgehaltes begleitet sein muß.

Eine Vielzahl von Autoren hat sich im Laufe der Zeit bemüht, einen Einblick in die Rolle des Aldosterons bei der Pathogenese des Oedems zu erhalten.

Im Vordergrund standen Untersuchungen bei cardialen, hepatogenen, nephrotischen, idiopathischen Oedemen und bei Oedemen im Rahmen der Schwangerschaft.

Da Untersuchungsmaterial, Versuchsbedingungen und Nachweismethoden bei den meisten Untersuchern recht unterschiedlich waren, kam man auch zu mehr oder weniger divergierenden, mitunter sogar konträren Ergebnissen, und sehr viel Raum nehmen im Moment noch Hypothesen ein.

Eine Sonderstellung im hydropischen Formenkreis nehmen die Oedeme ein, die im Rahmen einer normalen und pathologischen Schwangerschaft auftreten können.

Zahlreiche Untersuchungen und Theorien über mögliche Faktoren und Mechanismen bei der Genese der Schwangerschaftsoedeme ergaben zwar noch keine eindeutige Erklärung, aber komplementär gesehen, geben sie doch recht gut die physiologischen und

pathologischen Veränderungen des weiblichen Organismus während der Schwangerschaft wieder.

Und gerade die Kenntnis physiologisch-funktionaler Veränderungen in der normalen Schwangerschaft erscheint uns wertvoll, dürfte sie doch erst die Voraussetzung für das Verständnis pathologischer Vorgänge darstellen.

In unseren nächsten Ausführungen sollen deshalb zunächst die Verhältnisse bei normalen, nichtgraviden Personen, denen von Graviden und Gestosekranken gegenübergestellt werden, und zwar sollen zum Vergleich kommen:

- 1) Die Flüssigkeitsräume des Körpers,
- 2) die Nierenfunktion,
- 3) die Nebennierenrindenfunktion
 - a) Glucocorticoide
 - b) Mineralocorticoide.

Ad 1) Nach MOLL und DAUGHERTY (69) schwankt die Gesamtmenge des Körperwassers eines erwachsenen Mannes zwischen 55,9 % und 70,2 %, bei der Frau zwischen 44 % und 65 % des Körpergewichtes.

EDELMAN und LEIBMAN (31) geben für den Erwachsenen einen allgemein gültigen Durchschnittswert des Gesamtwassergehaltes von 60 % des Körpergewichtes an. CHESLEY und Mitarb. (19) haben die durchschnittliche Zunahme des Körpergewichts und des Flüssigkeitsvolumens am Ende der Gravidität gemessen und tabellarisch aufgegliedert (Tab. 1).

Nach Abzug der fetalen Wasseranteile beträgt die Zunahme des Gesamtkörperwassers nach CHESLEY also 3,2 Liter, ein Wert, der gut übereinstimmt mit dem Ergebnis von FRIEDBERG (34), welcher während der normalen Gravidität eine Zunahme des Gesamtkörperwassers von durchschnittlich 3,4 l, bei Gestosen im Durchschnitt 8 l fand.

Da sich das Wasser im Organismus aber bekanntlich auf 3 große Gewebsräume verteilt, nämlich den

intracellulären, den interstitiellen und den intravasalen, ergibt sich die interessante Frage, in welchem Verhältnis zueinander sich die Volumina der einzelnen Räume verändern, und ob es neben der erhöhten Gewebsdurchsaftung auch zu größeren Elektrolytverschiebungen kommt.

Tab. 1 (nach CHESLEY)

Gewichtsanteil in g	Wassergehalt in %	Flüssigkeits- volumina in l
Fetus 3 200	75	2,4
Placenta 500	83	0,4
Amnionflüs- sigkeit 800	99	0,8
Uterus 1 200	71	0,9
Mammae 1 500	71	1,1
Gesamt- zunahme: 7 200		5,6

FRIEDBERG (37) untersuchte mit Hilfe des Rhodanids, des Antipyrins und Evans Blue die Flüssigkeitsverteilung in den einzelnen Gewebsräumen bei Normalpersonen, bei gesunden Graviditäten und bei Gestosen und kam zu folgenden Ergebnissen (Abb. 2)

Demnach bleibt das intracelluläre Flüssigkeitsvolumen während der normalen Schwangerschaft und auch bei Gestosen im großen und ganzen unverändert.

Die interstitielle Flüssigkeit nimmt in der normalen Schwangerschaft um etwa 10 % zu, dagegen in ganz beträchtlichem Ausmaß bei den Gestosen. Ein weiterer wesentlicher Unterschied liegt im Verhalten des intravasalen Volumens. Bei der normalen Schwangerschaft ist die Vergrößerung des

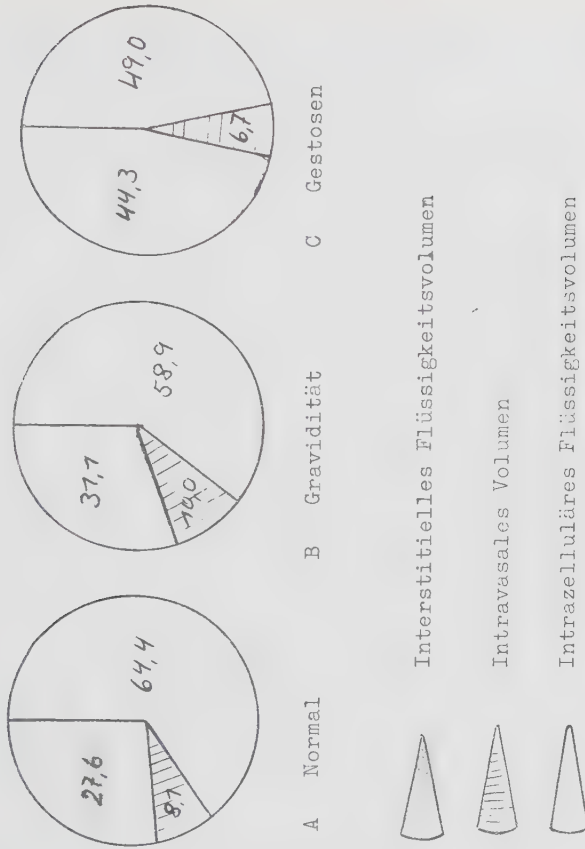


Abb. 2

Das Verhalten des intravasalen, interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeitsvolumens in der normalen und pathologischen Schwangerschaft (nach FRIDR. EG)

intravasalen Volumens im Rahmen der Anpassung des Gefäßsystems an größere Ansprüche durchaus zu erwarten, es liegt also verständlicherweise eine Hypervolämie und Hydrämie vor.

Bei den Gestosen jedoch ist das intravasale Volumen deutlich verringert im Sinne einer polycytämischen Hypovolämie.

FRIEDBERG (37) versuchte auch durch Bestimmung des Natriumgehaltes im Serum, im interstitiellen Raum und in der intrazellulären Flüssigkeit darüber Aufschluß zu bekommen, ob bei den Gestosen stärkere Elektrolytverschiebungen auftreten.

Er fand, daß das intracelluläre Natrium bei der normalen Schwangerschaft und den Gestosen unverändert bleibt, der Serumwert gegenüber Nichtgraviden geringfügig erniedrigt ist, und der Na-Gehalt der interstitiellen Flüssigkeit normalerweise und während der Schwangerschaft etwas unter dem jeweiligen Serumwert, bei Gestosen jedoch etwas über dem Serumwert liegt.

Nach diesen Untersuchungen zu urteilen, scheinen also weder bei normaler Gravidität noch bei Gestosen größere Mineralverschiebungen zu erfolgen, so daß man kaum von einer Transmineralisation sprechen kann.

Als Ergänzung und Bestätigung zu obigen Ausführungen können die neueren Untersuchungen mit Na^{24} angesehen werden, die uns einen Einblick in die Änderungen des Na-Raumes und des austauschbaren Na geben.

Übereinstimmend (22,29,59,60,69,84) wurde festgestellt, daß im Vergleich zu den Verhältnissen bei Nichtgraviden der Na-Raum und das austauschbare Na bei Gestosen viel mehr ansteigen als in der normalen Gravidität.

Die gefundenen Durchschnittswerte für austauschbares Na, ausgedrückt in mval/kg Körpergewicht, liegen für Nichtgravide bei 40, am Ende der Gravidität bei 43 und bei Gestosen bei 46.

DAVEY u. Mitarb. (22) berichten außerdem, daß bei

Frauen, die später eine Praeeklampsie mit Hypertonie, Oedemen und Albuminurie bekamen, sich zwischen der 16. und 26. Woche der Gravidität ein excessiver Anstieg des austauschbaren Na zeigte, es aber zu einer Verminderung desselben kam, als sich die Symptome der Gestose manifestiert hatten.

DIECKMANN u. Mitarb. (29) stellten auch post partum Untersuchungen an und stellten fest, daß bis zum 8. Tag post partum das austauschbare Na bei Normalen um 10,8 % und bei Gestosen um 31,8 % abnimmt.

Bezieht man das austauschbare Na aber auf das Körpergewicht, so ergibt sich, daß das austauschbare Na bei Gesunden relativ ansteigt und zwar um 2,3 mval/kg innerhalb von 8 Tagen post partum. Es wird also im Verhältnis mehr Wasser als Salz ausgeschieden.

Bei Praeeklampsie dagegen vermindert sich der Na-Gehalt um 2,1 mval/kg in der gleichen Zeit. Es wird also im Verhältnis mehr Salz als Wasser ausgeschieden.

Zusammenfassend läßt sich also mit einiger Sicherheit sagen, daß die Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei Schwangerschaft und bei Gestosen darin bestehen, daß es vorwiegend im interstitiellen Raum zu einer Volumenzunahme und isoosmotischen Na-Retention kommt bei fast konstantem intrazellulären Raum, wobei in der normalen Schwangerschaft eine Hypervolämie, bei den Gestosen jedoch eine Hypovolämie des Gefäßsystems vorliegt.

Ad 2) In vergleichenden Untersuchungen der Nierenfunktion haben Biopsiebefunde (36) bei normaler Schwangerschaft keine histologischen Veränderungen gezeigt, während bei Praeeklampsie meist eine Verdickung der Kapselmembran und der Gefäßwände zu finden war.

Clearance-Untersuchungen (36, 99) beweisen, daß entsprechend der Blutvermehrung in der Schwangerschaft auch die Durchblutung der Niere vermehrt ist. Bei den leichten Gestosen fanden sich nur geringe Abweichungen, bei schwerer Praeeklampsie und Eklampsie jedoch war die Nierendurchblutung stark verringert. Allerdings trat post partum bald wieder eine Rückkehr zu normalen Verhältnissen ein, außer bei praeexistenten Schäden und nach mehreren Eklampsieanfällen. Auch hinsichtlich der tubulären Natrium-Reabsorption konnte zwischen den drei Gruppen (Nichtschwangere, Gravide, Gestosen) kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Lediglich bei der Eklampsie wiederum konnte neben der Abnahme des glomerulären Filtrates auch eine gesteigerte Natrium-Rückresorption nachgewiesen werden, was aber nicht unbedingt als Ursache der gesteigerten Wasser-Rückresorption aufgefaßt werden muß, sondern ebensogut eine Folge davon sein könnte (36).

Wenn man nämlich bedenkt, daß die Grenze der maximalen Ausscheidungsfähigkeit harnfähiger Stoffe bei 0,4 ccm Urin zu liegen scheint (102), ein Wert der bei der Eklampsie oft noch unterschritten wird, dann könnte man durchaus annehmen, daß die gesteigerte Na-Retention von der excessiven Wasser-Rückresorption im Tubulus abhängt.

Ad 3) Infolge des besonderen Leistungsanspruches sind die Umstellungen des endokrinen Systems der Frau während der Schwangerschaft recht mannigfaltig.

Im Vordergrund stehen zwar endokrine Veränderungen, die mit der Funktion der Placenta zusammenhängen, aber uns sollen im Rahmen unserer Problemstellung besonders die Funktionsänderungen der NNR in der Schwangerschaft interessieren. Voraussetzung für einen Einblick in die Produktion, Sekretion, den Stoffwechsel und die Ausscheidung eines Wirkstoffes sind vor allem geeignete Nachweismethoden, mit de-

ren Hilfe sich genaue quantitative Bestimmungen durchführen lassen.

Trotz unterschiedlicher Methodik wurde bei normaler Schwangerschaft gegenüber dem Normalzustand übereinstimmend eine erhöhte Aktivität der NNR festgestellt (49,50,62,63,65,103,115,117), was aber nicht ausschließt, daß es besonders während der frühen Schwangerschaft zu einer relativen NNR-Insuffizienz kommen kann mit Symptomen wie Muskelschwäche, Hypotonie, Mattigkeit. Bemerkenswert ist, daß trotz erheblich gesteigerter Funktion der NNR es nur zu geringen morphologischen und histochemischen Veränderungen der NNR kommt (123).

Welche quantitativen Veränderungen liegen zunächst beim Cortison und Cortisol, den Hauptvertretern der Glucocorticoide vor ?

STARK (104) hat ihre Ausscheidung nach der Methode von NEHER und WETTSTEIN untersucht und zwar bei gesunden Nichtgraviden, bei normaler Gravidität und bei Gestosen.

Bei der normalen Schwangerschaft wurden Cortison und Cortisol besonders gegen Ende der Gravidität 10-20fach erhöht ausgeschieden. Dabei zeigten die Werte im Blut eine deutliche Parallelität zu den Werten der Ausscheidung. Post partum kehrten die Werte innerhalb einer Woche wieder in den Bereich der Norm zurück. Auffallend war gegenüber den normalen Graviden die stark erniedrigte Ausscheidungsrate beider Glucocorticoide bei den Gestosen, besonders bei Eklampsie.

Ähnliche Ergebnisse (50,103,122,115,116,117) und histochemische Untersuchungen (4) lassen zumindest bei der Eklampsie auf eine verminderte Aktivität der NNR schließen.

Von besonderem Interesse ist nun die Frage nach den quantitativen Veränderungen des wichtigsten Mineralocorticoids, des Aldosterons, während der

normalen und pathologischen Schwangerschaft, bzw. den Gestosen, und wie sich in diesem Zusammenhang die Elektrolytausscheidung verhält. Gemäß einer generell erhöhten Aktivität der NNR in der Schwangerschaft, dürfte ja auch die Ausscheidung des Aldosterons erhöht sein, und bei den Gestosen müßte eine Verringerung der Ausscheidung zu erwarten sein.

Und in der Tat wurde von einer großen Anzahl von Autoren in vollkommener Übereinstimmung (50, 51, 62, 88, 104, 105, 106, 107, 114, 115, 116, 117, 120) festgestellt, daß während der normalen Schwangerschaft die Ausscheidungsrate des Aldosterons weit über den Normalwerten von Nichtgraviden liegt, daß sie jedoch bei Gestosen gegenüber der normalen Schwangerschaft stark verringert ist, bei Eklampsie sogar bis auf Normalwerte von Nichtgraviden abfallen kann. Post partum kehren die erhöhten Werte bei der Schwangerschaft und bei Gestosen bald wieder in den Bereich von Nichtgraviden zurück (50, 104).

Es erhebt sich nun die Frage:

Warum ist in der normalen Schwangerschaft die Ausscheidungsrate des Aldosterons erhöht? Im Grunde genommen gäbe es vier Erklärungen dafür:

- 1) Eine vermehrte Sekretion des Aldosterons in der mütterlichen NNR mit parallel laufender Ausscheidungsrate,
- 2) ein stark verminderter Abbau mit entsprechend hoher Ausscheidung bei unveränderter Sekretion,
- 3) eine Summation von erhöhter Sekretionsrate und vermindertem Abbau und
- 4) eine zusätzliche Produktion von Aldosteron durch die NNR des Feten oder bzw. und der Placenta.

Empfindliche Versuche mit Isotopen (49, 122) haben eindeutig ergeben, daß die Sekretion des Aldosterons durch die mütterliche NNR mit fortschreitender Schwangerschaft ansteigt. So fand

JONES (49) für Schwangere einen Mittelwert der Sekretion von 600 μ /Tag, mit Schwankungen zwischen 320-1150 μ /Tag, bei Nichtschwangeren lag der Mittelwert bei 190 μ /Tag.

Van de WIELE (122) u. Mitarb. erhielten bei Schwangeren Werte von 1040, 1210 und 2050 μ /Tag, bei Nichtschwangeren 100-400 μ /Tag. STARK (105) kam mit Hilfe von Belastungsversuchen mit Aldosteron und geeigneter Rechnermethode auf indirektem Wege zu ähnlichen Ergebnissen. Hier betrug die Sekretionsrate bei Schwangeren im Mittel 729 μ /Tag, mit Schwankungen zwischen 252-1463 μ ; bei Nichtschwangeren 132 μ /Tag. Es besteht demnach kaum noch ein Zweifel daran, daß die Sekretionsrate des Aldosterons bei normaler Schwangerschaft um das 5-10fache ansteigt.

STARK (105) konnte außerdem beobachten, daß gesunde Schwangere exogen zugefügtes Aldosteron zu einem höheren Prozentsatz (Mittelwert = 6,3 %) unverändert ausschieden als Nichtschwangere (Mittelwert = 2,5 %).

Bestätigt werden diese Ergebnisse wiederum durch die subtile Methode von JONES u. Mitarb. (49) mit radio-aktiv-markiertem Aldosteron ($C_{16}-^3H$ -Aldosteron), wonach Schwangere im Durchschnitt 13,3 %, Nichtschwangere dagegen nur 5,1 % freies Aldosteron ausschieden. Außerdem stellten JONES u. Mitarb. noch fest, daß in der Schwangerschaft neben der vermehrten Fraktion des freien bzw. mit sich selbst konjugierten Aldosterons die Fraktion der an Glucuronsäure gebundenen Metaboliten verkleinert ist.

VENNING u. Mitarb. (116) machten die gleiche Beobachtung bei der Eklampsie, wofür sich jedoch leicht eine Erklärung finden läßt, da die Kopplung an Glucuronsäure vorwiegend in der Leber stattfindet, und gerade dieses Organ bei der Eklampsie oft Schaden nimmt.

Nach den bisherigen Befunden ist offensichtlich der Abbau des Aldosterons in der Schwangerschaft vermindert und die Sekretionsrate erhöht. Benutzt man jedoch als Index für die Veränderungen des Aldosteronstoffwechsels den Quotient zwischen freiem Aldosteron im Harn und der Sekretionsrate, so ist der Unterschied nach JONES noch nicht als signifikant zu bezeichnen.

Bis heute noch nicht ganz geklärt ist die Frage nach einer möglichen Bildung von Aldosteron in der Placenta und der fetalen NNR. Nach den Befunden von NEHER und STARK (78) sowie anderer Autoren (12) erscheint es als unwahrscheinlich, daß normalerweise in der Placenta Aldosteron gebildet wird.

Andererseits haben VENNING u. Mitarb. (118) bei zwei beidseits adrenalektomierten Schwangeren im einen Falle zwar nur Spuren von Aldosteron im Harn nachgewiesen, im anderen Falle jedoch immerhin $13,8 \mu/24\text{Std-Urin}$ gefunden. Gegen eine evtl. Regeneration von NNR-Gewebe sprach der klinische Befund.

Auch CHRISTY und JAILER (20) fanden Spuren von Aldosteron im Harn schwangerer Frauen mit ADDISON. LAIDLAW u. Mitarb. (53) berichten von einer Schwangerschaft nach beidseitiger Adrenalektomie, bei der sich gegen Ende der Schwangerschaft im Harn $4,4 \mu$ Aldosteron nachweisen ließen. Wenn dieser Wert für das letzte Drittel der Schwangerschaft noch nicht einmal $1/10$ der Norm darstellt, so läßt das doch an eine placentare oder fetale Bildung denken. LAIDLAW hält es für möglich, daß die Aldosteronbildung über den Umbau von Hydrocortison erfolgt sein kann, mit dem die Pat. substituiert wurde. Seltsamerweise fanden MOSES u. Mitarb. (72) bei einer beidseits adrenalektomierten Frau, die sogar eine Eklampsie bekam und auch mit Hydrocortison substituiert wurde, ebenfalls mäßige Mengen von Aldosteron in ihrer Schwangerschaft, post partum nur noch Spuren, während BAULIEU u. Mit-

arb. (10) bei einer gleichfalls beidseits adrenaletomierten Schwangeren, nicht mit Hydrocortison substituiert, kein Aldosteron finden konnten. Zwar sind die Fragen in dieser Hinsicht noch nicht ganz geklärt, aber die bisherigen Ergebnisse koordinieren, hieße annehmen, daß das kindliche Hypophysen-Nebennierenrindensystem und die Placenta den Corticoidstoffwechsel der Mutter in der Schwangerschaft weder obligat noch maßgeblich unterstützt, bei Mangelsituationen jedoch, wie sie eine Schwangerschaft bei ADDISON oder nach beidseitiger Adrenaletomie darstellt, Frucht oder Placenta, bzw. beide, zu einer gewissen Steroidsubstitution fähig sind, möglicherweise über Hydrocortison oder Progesteron.

Angesichts der als bewiesen anzusehenden Tatsache, daß während der normalen Schwangerschaft die Sekretion des Aldosterons um das 5-10fache erhöht und sein Abbau stark verringert ist, woraus trotz vermehrter Ausscheidung ein relativ hoher Aldosteronüberschuß im Organismus resultiert, haben wir uns zur Aufgabe gemacht zu untersuchen, in wieweit sich die Elektrolytausscheidung in der Schwangerschaft verändert hat und zu welchen Veränderungen es nach zusätzlicher Gabe von hohen Aldosterondosen gegenüber der Ausgangslage kommt.

Methode und Material:

Zur Untersuchung kamen 10 gesunde Frauen während einer normalen Gravidität zwischen dem V. und IX. Schwangerschaftsmonat und in einem Alter von 17-35 Jahren. Nur in 2 Fällen wurde während des Versuchs eine Standarddiät mit etwa 3 g Kochsalzgehalt/Tag gegeben, alle anderen Frauen nahmen normale Vollkost zu sich, die etwa 6-8 g Kochsalz pro Tag enthielt.

Die gesamte Versuchsreihe gliederte sich in 3 Perioden auf. Nach einer 5-tägigen Vorperiode folgten eine 10-tägige Hauptperiode und eine 2-tä-

gige Nachperiode. Während der Hauptperiode wurden täglich 1000 μ Aldosteron injiziert ⁺). An sämtlichen Versuchstagen wurde der 24-Std.-Urin gesammelt und folgende Messungen vorgenommen bzw. untersucht:

- 1) Die Flüssigkeitseinfuhr,
- 2) Die Urinmenge pro 24 Std.,
- 3) Das spezifische Gewicht des Urins,
- 4) Die Natriumausscheidung im Urin/24 Std.,
- 5) Die Kaliumausscheidung im 24-Std.Urin,
- 6) Der Natrium-Kalium-Quotient,
- 7) Der Blutdruck,
- 8) Der Leibesumfang und die Oberschenkelweite,
- 9) Die Knöchelweite,
- 10) Das Körpergewicht.

Die Na- und Kalium-Ausscheidung im 24-Std.Urin wurde mit Hilfe des Flammenphotometers "Eppendorf" bestimmt, wobei nach Betriebsanweisungen des Handbuchs "Flammenphotometer Eppendorf" der Fa. NETHELER & HINZ GmbH vorgegangen wurde.

Statistische Methodik

Aus den jeweiligen Tageseinzelwerten (x_i) unserer Versuchsreihen wurde der Mittelwert ($\bar{x}$) für jeden Versuchstag sowie die Standardabweichung ($s_{\bar{x}}$) des Mittelwertes errechnet. Dabei kamen folgende Formeln zur Anwendung :

n = Zahl der Fälle pro Tag

⁺) Wir sprechen an dieser Stelle der Fa. CIBA Wehr (Baden) unseren ganz besonderen Dank aus für die uns freundlicherweise zur Verfügung gestellten Ampullen Aldocorten.

Durchschnittswert der Einzelwerte:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Varianz der Einzelwerte:

$$S_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Standardabweichung der Einzelwerte: $S_x = \sqrt{S_x^2}$

Standardabweichung des Mittelwertes: $S_{\bar{x}} = \frac{S_x}{\sqrt{n}}$

Um nun zu prüfen, ob zwischen der Vorperiode und einzelnen Zeitabschnitten der Hauptperiode sowie der Nachperiode wesentliche, nicht mehr zufällige Unterschiede vorliegen, wurde für jede Versuchsperson einzeln der Tagesmittelwert innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes ermittelt.

Diese Mittelwerte stellen die eigentlichen Vergleichswerte dar. Sie wurden mit Hilfe des t - Tests für verbundene Stichproben auf signifikante Abweichungen gegenüber dem Mittelwert der Vorperiode geprüft.

Dafür wurden zunächst die Differenzen (d_i) zwischen den Vergleichswerten ermittelt.

Im weiteren Verlauf bedienen wir uns folgender Formeln:

n = Zahl der Differenzen

Mittelwert der Differenzen:

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n}$$

Varianz:
$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n d_i)^2}{n}}{n-1}$$

Standardabweichung:
$$s_d = \sqrt{s_d^2}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:
$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

Wir sehen ein Ergebnis als signifikant an, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5 % ausmacht, d. h. wenn P gleich oder kleiner als 0,05 ist. $P \leq 0,05 = 5\%$.
 P wurde in Abhängigkeit von Freiheitsgraden aus Geigy-Tabellen ermittelt.

Der Einfluß hoher Aldosterongaben
auf die Ausscheidung von Kalium
bei gesunden Schwangeren

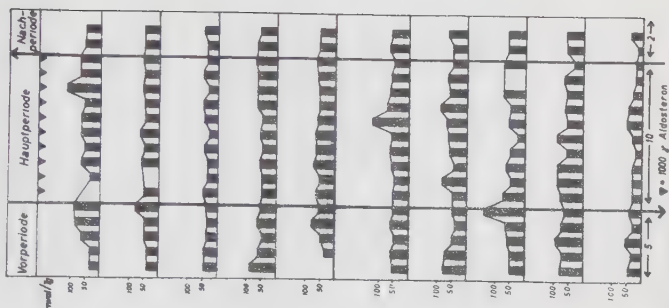


Abb. 4

Der Einfluß hoher Aldosterongaben
auf die Ausscheidung von Natrium
bei gesunden Schwangeren

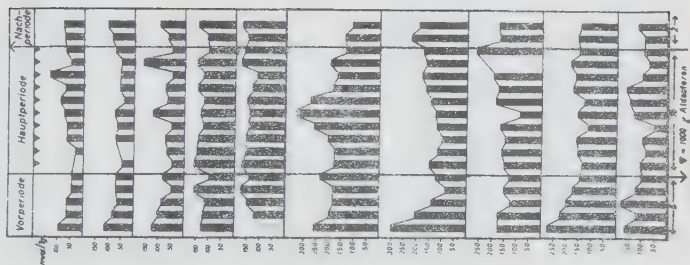


Abb. 3

Der Einfluß hoher Aldosterongaben auf den Natrium/Kalium Quotienten bei gesunden Schwangeren

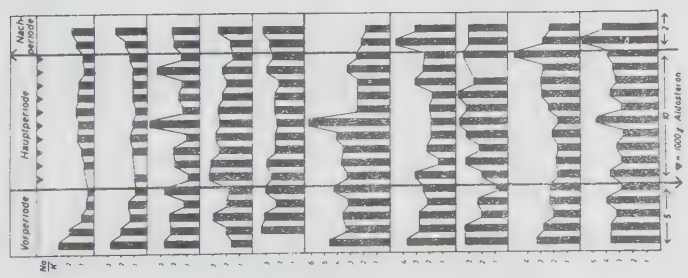


Abb. 5

Der Einfluß von hohen Aldosterongaben auf die Ausscheidung von Natrium bei gesunden Schwangeren

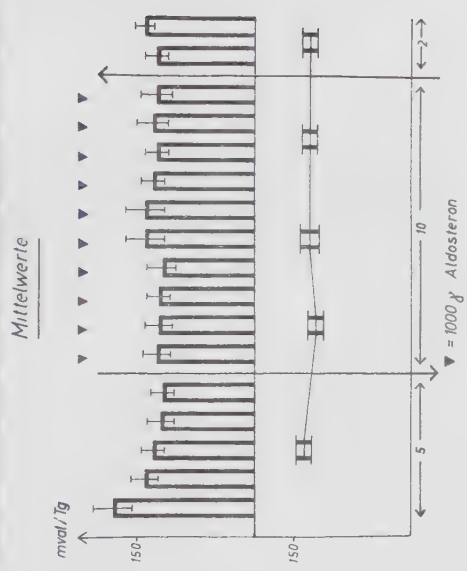


Abb. 6

Der Einfluß von hohen Aldosterongaben
auf die Ausscheidung von Kalium bei gesunden Schwangeren

Mittelwerte

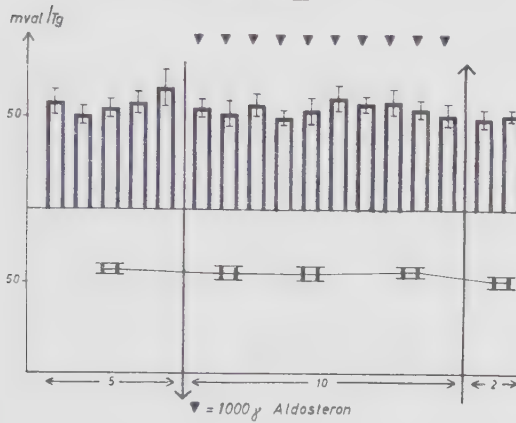


Abb. 7

Der Einfluß von hohen Aldosterongaben
auf den Natrium / Kalium Quotienten bei gesunden Schwangeren

Mittelwerte

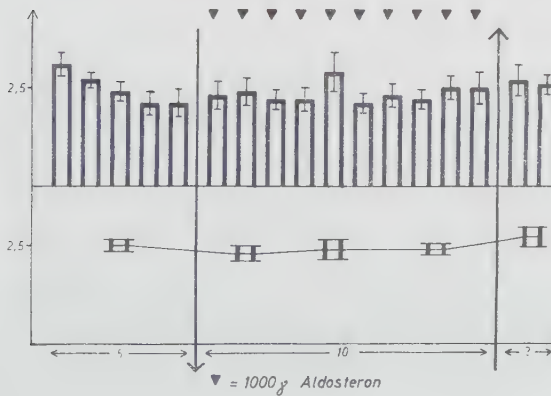


Abb. 8

▼ = 1 mg Aldosteron

Nr.	mens	Alter	Kost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachper.	
				-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII	18	Diät	94	62	63	45	42	-	28	64	64	76	90	70	130	51	68	76	80
2	VIII	36	Diät	113	80	65	69	68	46	-	67	66	73	42	55	56	52	75	82	104
3	VIII	20	Vollkost	125	102	92	48	85	46	67	72	48	124	63	66	44	166	48	66	94
4	VI	21	Vollkost	130	124	116	161	99	161	150	143	127	134	112	147	124	148	104	114	142
5	IX	35	Vollkost	-	121	153	177	139	171	156	156	145	139	149	128	110	173	162	150	173
6	IX	22	Vollkost	258	198	186	186	234	180	180	206	259	355	326	184	168	193	134	140	110
7	VI	17	Vollkost	302	204	137	84	122	150	115	101	118	125	143	163	179	166	173	225	195
8	IX	21	Vollkost	172	174	122	149	130	150	161	143	166	85	182	173	195	-	264	170	174
9	V	20	Vollkost	273	224	198	173	146	136	156	158	114	152	130	173	164	186	150	156	144
10	IX	19	Vollkost	163	120	185	123	102	105	82	96	52	132	144	160	96	67	82	87	164
Zahl der Fälle(n)				9	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10
Tagesmittelwert($\bar{x}$)				181	141	132	121	117	127	122	121	116	139	138	133	127	133	126	127	138
Standardabweichung des Mittelwerts($s_{\bar{x}}$)				25,6	17,6	15,5	17,5	16,6	16,9	17,2	15	20,5	25,5	24,8	15,3	16,2	19,7	20,4	16	12,3

▼ = 1 mg Aldosteron

Nr. mens	AlterKost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachper.	
		-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII 18 Diät	35	32	64	83	88	-	36	64	49	62	64	55	112	67	70	56	47
2	VIII 36 Diät	39	40	50	50	79	48	-	59	50	63	46	49	53	48	56	48	42
3	VIII 20 Vollkost	46	46	40	37	41	50	35	35	47	31	47	48	30	50	35	33	45
4	VI 21 Vollkost	89	61	39	67	57	48	47	57	44	54	43	64	66	66	76	66	56
5	IX 35 Vollkost	-	36	49	82	55	66	53	72	67	67	64	56	55	60	65	56	53
6	IX 22 Vollkost	56	58	50	58	54	54	48	57	62	57	123	72	65	57	50	63	58
7	VI 17 Vollkost	80	74	48	38	48	48	86	46	60	66	70	88	57	65	50	48	63
8	IX 21 Vollkost	52	53	57	64	141	75	50	63	52	23	56	47	75	-	77	57	58
9	V 20 Vollkost	81	79	95	73	65	80	87	92	54	90	54	60	54	65	30	56	62
10	IX 19 Vollkost	45	33	57	28	36	28	29	29	19	27	51	43	28	19	21	15	38
Zahl der Fälle(n)		9	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10
Tagesmittelwert(x̄)		58,1	51,2	54,9	57,9	66,4	55,2	52,2	57,4	50,4	54	61,7	58,2	59,5	55,1	52,3	49,7	52,1
Standardabweichung des Mittelwerts(s _{x̄})		6,7	5,3	5,1	6,1	9,7	5,3	6,9	5,7	4,2	6,6	7,3	4,3	7,5	5,1	5,9	4,8	2,7

= 1 mg Aldosteron

Fall	mens	Alter	Kost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachper.	
				-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII	18	Diät	2,7	1,9	0,9	0,5	0,5	-	0,8	1,0	1,3	1,2	1,4	1,3	1,2	0,8	0,9	1,4	1,7
2	VIII	36	Diät	2,8	2,0	1,3	1,4	0,9	0,9	-	1,1	1,3	1,1	0,9	1,1	1,1	1,1	1,3	1,7	2,4
3	VIII	20	Vollkost	2,7	2,2	2,3	1,2	2,1	0,9	1,9	2,1	1,0	4,0	1,3	1,6	1,5	3,3	1,4	2,0	2,1
4	VI	21	Vollkost	1,6	2,0	2,9	2,4	1,8	3,3	3,2	2,5	2,8	2,5	2,6	2,3	2,0	2,3	1,5	1,7	2,6
5	IX	35	Vollkost	-	3,3	3,1	2,2	3,1	2,6	2,9	2,2	2,2	2,1	2,3	2,3	2,0	2,9	2,5	2,7	3,2
6	IX	22	Vollkost	4,6	3,4	3,6	3,2	4,3	3,3	3,7	3,6	4,1	6,2	2,5	2,5	2,5	3,3	2,6	2,2	1,9
7	VI	17	Vollkost	3,7	2,8	2,8	2,2	2,5	3,1	1,3	2,2	2,0	1,9	2,0	1,8	3,1	2,5	2,4	4,6	3,1
8	IX	21	Vollkost	3,3	3,3	2,1	2,3	0,9	2,0	3,2	2,2	3,2	3,7	3,2	3,8	2,6	-	3,4	3,0	3,0
9	V	20	Vollkost	3,3	2,8	2,0	2,3	2,2	1,7	1,8	1,7	2,1	1,7	2,4	2,9	3,0	2,8	5,0	2,8	2,3
10	IX	19	Vollkost	3,6	3,6	3,3	4,0	2,8	3,7	2,8	3,2	2,7	4,8	2,8	3,7	3,3	3,5	3,9	5,8	4,3
Zahl der Fälle(n)				9	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10
Tagesmittelwert($\bar{x}$)				3,1	2,7	2,4	2,1	2,1	2,3	2,4	2,2	2,2	2,9	2,1	2,3	2,2	2,5	2,5	2,7	2,6
Standardabweichung des Mittelwerts(s_x)				0,27	0,21	0,27	0,31	0,36	0,35	0,33	0,26	0,3	0,53	0,23	0,29	0,32	0,41	0,44	0,24	0,25

Nr.	mens	Alter	Kost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachper.	
				-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII	18	Diät	$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{70}$	$\frac{100}{65}$			$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{110}{60}$			$\frac{110}{65}$	$\frac{120}{75}$		$\frac{120}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{60}$
2	VIII	36	Diät	$\frac{140}{100}$		$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{150}{100}$
3	VIII	20	Vollkost	$\frac{100}{75}$	$\frac{100}{90}$		$\frac{110}{85}$	$\frac{100}{70}$	$\frac{120}{70}$		$\frac{120}{85}$	$\frac{110}{75}$	$\frac{110}{75}$	$\frac{110}{70}$		$\frac{110}{75}$	$\frac{120}{80}$			
4	VI	21	Vollkost	$\frac{110}{70}$						$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$		$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{70}$
5	IX	35	Vollkost		$\frac{120}{90}$	$\frac{125}{95}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{90}$		$\frac{120}{80}$
6	IX	22	Vollkost	$\frac{120}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{115}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{115}{75}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{115}{70}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{125}{85}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{75}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{75}$
7	VI	17	Vollkost	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{125}{75}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{125}{70}$		$\frac{125}{70}$		$\frac{125}{70}$		$\frac{120}{70}$	$\frac{130}{80}$		$\frac{130}{90}$	$\frac{420}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$
8	IX	21	Vollkost	$\frac{105}{60}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{75}$	$\frac{100}{75}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{115}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{110}{75}$	$\frac{120}{90}$
9	V	20	Vollkost	$\frac{120}{80}$			$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$		$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{60}$	$\frac{110}{70}$
10	IX	19	Vollkost	$\frac{120}{60}$	$\frac{110}{50}$	$\frac{110}{50}$	$\frac{110}{60}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{110}{60}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{100}{65}$	$\frac{105}{70}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$

▼ = 1 mg Aldosteron

Nr.	mens	Alter	Kost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachper.	
				-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII	18	Diät	$\frac{78}{52}$	$\frac{80}{51}$	$\frac{80}{55}$	$\frac{84}{54}$		$\frac{82}{53}$	$\frac{76}{48}$	$\frac{76}{48}$			$\frac{78}{54}$	$\frac{81}{52}$	$\frac{84}{54}$	$\frac{81}{52}$	$\frac{81}{52}$	$\frac{81}{52}$	$\frac{82}{53}$
2	VIII	36	Diät	$\frac{107}{64}$		$\frac{105}{65}$	$\frac{106}{64}$	$\frac{105}{63}$	$\frac{106}{62}$	$\frac{104}{61}$	$\frac{107}{61}$	$\frac{106}{60}$	$\frac{106}{62}$	$\frac{107}{62}$	$\frac{108}{63}$	$\frac{106}{64}$	$\frac{107}{64}$	$\frac{110}{64}$		
3	VIII	20	Vollkost	$\frac{86}{51}$	$\frac{86}{50}$		$\frac{86}{50}$	$\frac{87}{52}$	$\frac{89}{52}$	$\frac{92}{54}$	$\frac{92}{55}$	$\frac{89}{56}$	$\frac{90}{54}$	$\frac{91}{56}$	$\frac{92}{54}$			$\frac{91}{54}$		$\frac{92}{54}$
4	VI	21	Vollkost	$\frac{76}{52}$						$\frac{81}{57}$	$\frac{82}{56}$	$\frac{81}{56}$	$\frac{82}{56}$		$\frac{80}{56}$	$\frac{80}{56}$		$\frac{81}{57}$	$\frac{81}{57}$	
5	IX	35	Vollkost		$\frac{98}{54}$	$\frac{100}{54}$	$\frac{101}{54}$	$\frac{99}{56}$	$\frac{99}{56}$	$\frac{99}{56}$	$\frac{98}{56}$	$\frac{99}{56}$	$\frac{98}{56}$	$\frac{98}{56}$	$\frac{98}{56}$	$\frac{99}{56}$	$\frac{99}{56}$	$\frac{99}{54}$	$\frac{100}{55}$	
6	IX	22	Vollkost	$\frac{96}{61}$	$\frac{96}{61}$	$\frac{98}{62}$	$\frac{99}{60}$	$\frac{99}{60}$	$\frac{99}{60}$	$\frac{99}{60}$	$\frac{99}{61}$	$\frac{100}{61}$	$\frac{100}{61}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{101}{61}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{101}{61}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{100}{60}$	$\frac{99}{60}$
7	VI	17	Vollkost	$\frac{90}{51}$	$\frac{89}{51}$	$\frac{91}{53}$	$\frac{92}{52}$	$\frac{92}{52}$		$\frac{92}{52}$		$\frac{93}{51}$		$\frac{91}{51}$	$\frac{91}{51}$		$\frac{91}{51}$	$\frac{91}{51}$	$\frac{91}{51}$	$\frac{91}{51}$
8	IX	21	Vollkost	$\frac{107}{57}$	$\frac{108}{57}$	$\frac{107}{57}$	$\frac{106}{57}$	$\frac{108}{56}$	$\frac{108}{57}$	$\frac{110}{56}$	$\frac{108}{57}$	$\frac{108}{57}$	$\frac{108}{57}$	$\frac{106}{57}$	$\frac{107}{55}$	$\frac{110}{56}$	$\frac{111}{55}$	$\frac{112}{56}$	$\frac{112}{56}$	$\frac{112}{56}$
9	V	20	Vollkost	$\frac{83}{51}$	$\frac{84}{51}$	$\frac{84}{51}$	$\frac{88}{51}$	$\frac{85}{51}$	$\frac{85}{51}$	$\frac{85}{51}$	$\frac{86}{51}$	$\frac{86}{52}$	$\frac{85}{51}$	$\frac{86}{52}$	$\frac{88}{52}$	$\frac{88}{52}$	$\frac{88}{52}$	$\frac{88}{52}$	$\frac{88}{52}$	$\frac{88}{52}$
10	IX	19	Vollkost	$\frac{95}{52}$	$\frac{97}{53}$	$\frac{96}{54}$	$\frac{97}{54}$	$\frac{97}{53}$	$\frac{97}{53}$	$\frac{97}{53}$	$\frac{96}{54}$	$\frac{95}{54}$	$\frac{100}{54}$	$\frac{98}{54}$	$\frac{100}{52}$	$\frac{100}{53}$	$\frac{100}{53}$	$\frac{101}{53}$	$\frac{101}{53}$	$\frac{101}{53}$

120. / Der Einfluss höher Aldosterongaben bei gesunden Schwangeren auf die Knöchelweite. (cm)

li

re

Nr.	mens	Alter	Kost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachpar.	
				-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII	18	Diät	$\frac{22}{23}$				$\frac{22}{23}$	▼	$\frac{22}{25}$	▼	▼	$\frac{22,1}{23}$	▼	▼	$\frac{22,1}{23}$	▼	▼	$\frac{22,2}{23}$	▼
2	VIII	36	Diät	$\frac{27}{26}$		$\frac{27,1}{26}$		$\frac{27,5}{26,5}$				$\frac{27,5}{26,5}$			$\frac{28}{26,5}$				$\frac{28}{26,7}$	$\frac{28}{26,7}$
3	VIII	20	Vollkost	$\frac{24}{24}$		$\frac{24}{24}$		$\frac{24,2}{24,3}$				$\frac{24,8}{24,8}$				$\frac{24,6}{24,6}$		$\frac{24,2}{24,5}$		
4	VI	21	Vollkost	$\frac{22}{22}$			$\frac{22}{22}$			$\frac{22}{22}$							$\frac{22,1}{22}$			$\frac{22}{22}$
5	IX	35	Vollkost		$\frac{23}{23}$			$\frac{23}{23}$			$\frac{23}{23,1}$			$\frac{23}{23,1}$		$\frac{23,1}{23,1}$		$\frac{23,1}{23,1}$		$\frac{23,1}{23,1}$
6	IX	22	Vollkost	$\frac{24}{25}$				$\frac{24}{25}$			$\frac{24}{25}$			$\frac{24}{25}$		$\frac{24}{25}$	$\frac{24}{25}$		$\frac{24}{25}$	
7	VI	17	Vollkost	$\frac{22}{23}$				$\frac{22,1}{23}$			$\frac{22}{23}$			$\frac{22,2}{23}$		$\frac{22,1}{23}$		$\frac{22,2}{23}$	$\frac{22}{23}$	$\frac{22}{23}$
8	IX	21	Vollkost	$\frac{22}{22}$				$\frac{22}{22}$			$\frac{22}{22}$			$\frac{22}{22}$		$\frac{22}{22}$		$\frac{22}{22}$	$\frac{22}{22}$	$\frac{22}{22}$
9	V	20	Vollkost	$\frac{25}{24}$				$\frac{25}{24}$			$\frac{25}{24}$			$\frac{25}{24}$		$\frac{25}{24}$		$\frac{25}{24}$	$\frac{25}{24}$	$\frac{25}{24}$
10	IX	19	Vollkost	$\frac{24}{24}$				$\frac{24}{24}$			$\frac{24}{24}$			$\frac{24}{24}$		$\frac{24}{24}$		$\frac{24}{24}$	$\frac{24}{24}$	$\frac{24}{24}$

▼ = 1 mg Aldosteron

Nr.	mens	Alter	Kost	Vorperiode					Hauptperiode										Nachper.	
				-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	VIII	18	Diät	53,2	54,8	55	55	55	55,5	56	56,6	56,4	56,4	56,4	56,4	56,5	56,5	56,6	57	57
2	VIII	36	Diät	83,5	83,1	82,5	82,9	82,8	82,8	82,8	82,8	82,7	83,4	83,5	82,5	82,6	82,6	83	82,6	82,8
3	VIII	20	Vollkost	58,8	58,4	58,7	59,1	59,8	60,2	60,7	60,5	60,4	60,5	61	61,3	61,4	61	61,2	62	62
4	VI	21	Vollkost	55,5	55,9	56,6	56,8	57	56,9	56	56,2	57	57,2	56,8	56,7	57	57,2	57,3	57,5	57,7
5	IX	35	Vollkost		61,5	62,3	62	62,4	63	62,8	62	62,5	62,8	62,8	63,2	63,9	64,2	64,5	64,7	
6	IX	22	Vollkost	71,4	71,4	71,5	71,5	71,3	71,4	71,2	71,4	71,6	72,1	72,3	72,2	72,0	72,7	72,0	72,5	72,4
7	VI	17	Vollkost	60,2	59,7	60	60,7	61	61	61,3	60,6	61,3	61,4	61,4	61,8	62,3	62,6		62,5	62,5
8	IX	21	Vollkost	78,5	78,4	78,1	78,3	78,6	78,4	78,1	78,3	78,8	78,4	78,6	79	79	78,8	78,4	79	79,5
9	V	20	Vollkost	58,4	59,2	59,4	59,3	59,3	59,4	59,3	59,3	59,3	59,5	59,5			60,3		59,8	
10	IX	19	Vollkost	65,5			65,3	65,3	65,6	65,9	65,8	66,3	66,4	66,1	66,5	67,2	67,2	67,2	67	66,5

▼ = 1 mg Aldosteron

Nr. mens	Alter	Kost	I			II		III		Vorzeichentest	
			Anfangsgewicht	Vorperiode 5 Tage	1. Hälfte der hauptl. periode 5 Tage	2. Hälfte d. hauptl. periode 5 Tage	Gesamt- gewichts- zuwachs	II/I	III/I	nicht signifi- kant	nicht signifi- kant
1	VIII	18	Diät	53,2	+ 1,8	+ 1,4	+ 0,6	+ 3,8	-	-	-
2	VIII	36	Diät	83,5	- 0,7	+ 0,6	- 0,4	- 0,5	+	-	-
3	VIII	20	Voll- kost	58,8	+ 1,0	+ 0,7	+ 0,7	+ 2,4	-	-	-
4	VI	21	Voll- kost	55,5	+ 1,5	+ 0,2	+ 0,1	+ 1,8	-	-	-
5	IX	35	Voll- kost	61,5	+ 0,9	+ 0,4	+ 1,7	+ 3,0	-	+	+
6	IX	22	Voll- kost	71,4	- 0,1	+ 0,8	- 0,1	+ 0,6	+	-	-
7	VI	17	Voll- kost	60,2	+ 1,0	+ 0,4	+ 1,1	+ 2,5	-	+	+
8	IX	21	Voll- kost	78,5	+ 0,1	- 0,2	± 0	- 0,1	-	-	-
9	V	20	Voll- kost	58,4	+ 0,9	+ 0,2	+ 0,5	+ 1,6	-	-	-
10	IX	19	Voll- kost	65,5	- 0,2	+ 1,1	+ 0,8	+ 1,7	+	+	+

Tab. 10

Signifikante Abweichung gegenüber den Mittelwerten der Vorperiode

Signifikanz bei $P \leq 0,05 = 5 \%$

Statistisch geprüft	Zeitabschnitte der Hauptperiode mit P-Werten			Nachper. IV 2 Tage
	I	II	III	
	5 Tage	5 Tage	5 Tage	
Natrium	0,50	0,80	0,70	0,90
Kalium	0,60	0,50	0,40	0,02
$\frac{Na}{K}$ Quotient	0,10	0,90	0,20	0,50
RR syst.	0,90	0,80	0,40	0,80
RR diast.	0,40	0,90	0,20	0,70

Ergebnisse und Diskussion:

Hinsichtlich unserer Fragestellung, ob es nach hohen Dosen von Aldosteron zu irgendwelchen Veränderungen in der Elektrolytausscheidung kommt, wurden flammenphotometrisch (47) die Tageseinzelswerte (x_i) der Natrium- und Kaliumausscheidung ermittelt, daraus der Natrium- Kalium-Quotient errechnet sowie die Tagesmittelwerte ($\bar{x}$) eines jeden Versuchstages mit der jeweiligen Standardabweichung ($\sqrt{s_x}$) bestimmt (Tabelle 2-4 und Abbildung 3-8).

Neben den obengenannten Versuchs- bzw. Rechnungsergebnissen sind in Abbildung 6-8 auch die Mittelwerte mit jeweiliger Standardabweichung innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes der Versuchsreihe graphisch dargestellt. So kommen also

nicht nur Tageseinzeln- und Tagesmittelwerte, sondern auch Mittelwerte aus größeren Zeitabschnitten zum Vergleich. Obwohl sich schon in der tabellarischen und graphischen Darstellung keine wesentlichen Veränderungen in der Elektrolytausscheidung erkennen lassen, wobei besonders der paarweise Vergleich von Zeitabschnitten der Hauptperiode mit der Vorperiode interessiert, wurden die Ergebnisse noch statistisch ausgewertet und auf signifikante Abweichungen geprüft. Nach der von uns gewählten Methode können so auch individuelle Abweichungen erfaßt werden, denn der t-Test für verbundene Stichproben berücksichtigt bei jeder Versuchsperson auch die $\pm$ Aberration von Werten aus der Hauptperiode zum Vergleichswert der Vorperiode.

Unter Einräumung einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % betrachten wir ein Ergebnis als signifikant, wenn der letztlich ermittelte P-Wert gleich oder kleiner als 0,05 ist. Tabelle 10 gibt die P-Werte für die jeweiligen Zeitabschnitte der Hauptperiode und für die Nachperiode wieder.

Abgesehen von einer signifikant veränderten Kaliumausscheidung ($P = 0,02$) im letzten Zeitabschnitt der Versuchsreihe läßt sich unter den hohen Dosen von Aldosteron für keinen Abschnitt der Hauptperiode eine signifikante Änderung der Natrium- und Kaliumausscheidung, bzw. des Natrium-Kalium-Quotienten nachweisen. Wie Tabelle 3 und Abbildung 4 zeigen, handelt es sich bei der als signifikant errechneten Änderung der Kaliumausscheidung während der Nachperiode nur um eine geringe Verminderung, wobei die Tageseinzelnwerte unter Berücksichtigung einer normalen Vollkost fast stets noch im Bereich normaler Tagesschwankungen liegen, so daß angesichts der gleichzeitig unveränderten Natriumausscheidung und einem nicht signifikant veränderten Natrium-Kalium-Quotient der Grund dieser Abweichung wohl mehr in der geringen Breite der Untersuchungswerte von

zwei Tagen zu sehen ist als in einer tatsächlichen Verminderung der Kaliumausscheidung. Sicherlich könnte man davon ausgehen, daß nach Absetzen hoher Dosen von Aldosteron, die ja bekanntlich bei Normalpersonen zu einer vermehrten Natriumretention bzw. verminderten Natriumausscheidung und vermehrten Kaliumausscheidung führen, eben umgekehrt eine vermehrte Natrium- und verminderte Kaliumausscheidung zu erwarten wäre. Aber erstens haben wir es nicht mit Normalpersonen im engsten Sinne, sondern mit schwangeren, wenn auch gesunden Frauen als Versuchspersonen zu tun, zweitens kam es trotz des bereits vorhandenen, gewissermaßen unphysiologisch hohen Aldosteronspiegels während der Schwangerschaft, selbst nach zusätzlicher Gabe hoher Dosen von Aldosteron zu keiner signifikant verminderten Natrium- bzw. vermehrten Kaliumausscheidung, und drittens ließ sich auch nach Absetzen der Aldosterongaben weder eine vermehrte Natriumausscheidung noch ein signifikant veränderter Natrium-Kalium-Quotient nachweisen.

Der Blutdruck blieb in allen Fällen während des ganzen Versuchs praktisch unverändert (Tabelle 5), und selbst eine getrennte statistische Überprüfung des systolischen und diastolischen Wertes ließ keine signifikante Abweichung unter Aldosteronbelastung erkennen. Es darf vermerkt werden, daß weder unmittelbar vor noch während des Versuchs irgendeine Medikation erfolgte.

Bei jeder Versuchsperson wurde täglich der Leibesumfang und die Oberschenkelweite gemessen (Tabelle 6). Die jeweiligen Werte lagen unter Berücksichtigung des jeweiligen Schwangerschaftsmonats und des individuellen Habitus durchaus im Bereich der physiologischen Norm.

Bei verschiedenen Versuchspersonen konnte zwar eine leichte Zunahme der Knöchelweite beobachtet werden, was jedoch nicht überbewertet werden sollte, da es sich entweder um Frauen handelte,

die schon bei vorangegangenen Schwangerschaften eine Schwellung der Beine bemerkt hatten, oder es konnte bereits vor der Aldosteronbelastung ein Stärkerwerden der Beine durch laufende Schwangerschaftsuntersuchungen gesichert werden, da es sich bei allen Versuchspersonen um bedienstete Hauschwangere handelte.

In Tabelle 8 ist das jeweilige Körpergewicht für jeden Versuchstag festgehalten. Angesichts der physiologischen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft erübrigt es sich, das Körpergewicht der Haupt- und Nachperiode auf signifikante Abweichungen gegenüber dem Ausgangswert zu überprüfen. Man könnte nun so vorgehen, daß man unter Berücksichtigung des jeweiligen Schwangerschaftsmonats jeder Versuchsperson einen bestimmten physiologischen Gewichtszuwachs für die Zeit des Versuches zugesteht, d.h. dem Ausgangswert des Körpergewichts einen Erwartungswert gegenüberstellt und den tatsächlichen Gewichtszuwachs auf etwaige $\pm$ Abweichung untersucht. Zum einen jedoch ist es schwierig, für einen so knappen Zeitabschnitt von 17 Tagen im Rahmen einer Schwangerschaftsdauer von 9 Monaten einen allgemeingültigen Sollwert des Gewichtszuwachses pro Zeiteinheit aufzustellen, zum anderen handelt es sich um Schwangerschaftsmonate V bis IX, und die Gesamtgewichtszunahme während der Schwangerschaft ist ja außerdem bekanntlich individuell und zeitlich sehr verschieden. In unserem Falle kommt noch hinzu, daß es sich bei all unseren Versuchspersonen um sogenannte Hausschwangere handelte, die aus sozialer Notlage heraus die Klinik aufsuchten und größtenteils ein gewisses Gewichtsdefizit mitbrachten, und daß außer zwei Versuchspersonen mit Diät alle übrigen Vollkost in appetitabhängiger Menge erhielten.

Wir haben uns deshalb darauf beschränkt, für jede Versuchsperson getrennt den Gewichtszuwachs während der 5-tägigen Vorperiode, während der ersten 5 Tage und der letzten 5 Tage der Hauptperiode zu ermit-

teln und miteinander zu vergleichen (Tabelle 9). Bei diesem Vergleich bedienten wir uns des sogenannten Vorzeichentestes, dem eine Null-Hypothese zugrunde liegt, d.h. wir setzen zunächst voraus, daß der Gewichtszuwachs nach hohen Dosen von Aldosteron nicht größer und nicht kleiner ist als in der Vorperiode. Aus der für uns gültigen Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % leitet sich bei 10 Versuchspersonen für den Vorzeichentest ab, daß die Null-Hypothese abgelehnt werden muß, wenn in 9 Fällen während der Hauptperiode ein gegenüber der Vorperiode vermehrter bzw. verminderter Gewichtszuwachs beobachtet wird oder mit anderen Worten, nur in einem Fall der Gewichtszuwachs der Vorperiode überschritten bzw. unterschritten wird. Bei allen anderen Zahlenverhältnissen, z.B. $8 + / 2-$ oder $3 + / 7-$ etc. darf eine reine Zufallsabhängigkeit angenommen werden, und die von uns gestellte Forderung bzw. vorausgesetzte Annahme, daß sich das Körpergewicht bei Schwangeren unter hohen exogenen Dosen von Aldosteron nicht zäztzlich verändert, würde seine Berechtigung erhalten.

Und in der Tat kam es - wie Tabelle 9 zeigt - nur in fünf Fällen zu einem vermehrten Gewichtszuwachs während der Hauptperiode. In vier Fällen lag dabei die Überschreitung des Vergleichswertes aus der Vorperiode nur in einer der beiden Hälften der Hauptperiode und nur bei einer Versuchsperson in beiden Zeitabschnitten zugleich. Das Körpergewicht der restlichen fünf Schwangeren nahm unter Aldosterongaben nicht mehr zu als ohne Aldosteronapplikation.

Die Gesamtgewichtszunahme war bei den einzelnen Schwangeren sehr unterschiedlich (-0,1 bis +3,8 kg), wobei bemerkenswert ist, daß bei der Versuchsperson Nr. 1 mit einem Gesamtgewichtszuwachs von 3,8 kg der Hauptanteil (1,8 kg) allein in die Vorperiode fällt, und sich der Rest von +1,4 und +0,6 kg auf die Hauptperiode verteilt.

Wenn nicht schon allein auffällig ist, daß wir ungeachtet der großen Produktionsmenge von Aldosteron in der Schwangerschaft ganz normale Ausscheidungswerte für Na und Kalium fanden, so ist noch erstaunlicher, daß es trotz zusätzlicher Gabe von 1000 γ Aldosteron täglich, einer für Normalpersonen ganz unphysiologisch hohen Menge, die jedoch am Ende der Gravidität sezerniert wird, weder zu Veränderungen in der Elektrolytausscheidung noch zu sonst welchen Abweichungen im physiologischen Geschehen kam.

Diese erstaunliche Diskrepanz in der Schwangerschaft zwischen der Aldosteronproduktion und ihrer biologischen Wirksamkeit, durch künstliche Belastung noch verschärft, verlangt nach einer Erklärung. Denn ähnlich hohe Gaben von Aldosteron führten bei normalen Versuchspersonen stets zu einer deutlich verstärkten Na-Retention und vermehrter Kaliumausscheidung, wenn es nicht mitunter sogar zu Überdosierungserscheinungen (Blutdrucksteigerung, Gewichtszunahme, Kopfschmerz, periorbitale Schwellungen) kam (1,44). ROSEMBERG u. Mitarb. (90) dagegen konnten nach hohen Aldosterongaben bei Normalpersonen überhaupt keine Veränderungen finden, weder in der Elektrolytausscheidung noch in sonst einer Hinsicht. Dazu wäre aber zu sagen, daß sie über einen Zeitraum von 10 Tagen nur 10 γ Aldosteron/täglich applizierten, und diese Dosierung nicht ausreichen dürfte, um irgendeine Auswertung der Ergebnisse zu erlauben, zumal ja schon die tägliche Schwankung der endogenen Aldosteronproduktion bei höheren Werten liegt.

Worauf mag nun im Gegensatz zu Normalpersonen diese enorme Toleranz gegen hohe Aldosteronmengen in der Schwangerschaft beruhen ?

Nach Ansicht von BUCHBORN u. Mitarb. (16) sollen bei Gesunden, Herzkranken, Lebercirrhosen, akuter Hypovolämie und Schwangerschaft jeweils verschiedene tubuläre Reaktionstypen vorliegen. Das würde

bedeuten, daß äquivalente Aldosteronmengen bei den einzelnen Zustandsbildern quantitativ unterschiedlich in die fakultative Natriumrückresorption eingreifen. Damit bliebe aber die eigentliche Ursache einer möglicherweise differentiellen tubulären Aldosteronempfindlichkeit noch ungeklärt.

Wenn man davon ausgeht, daß während der Schwangerschaft unter anderem auch der Wasser- und Salzbedarf des mütterlichen Organismus steigt (82), bedingt durch einen Verlust an die mütterlichen und fetalen Zellen und Gewebsräume, und daß andererseits das Aldosteron im Dienste einer ausgeglichenen Na-Bilanz und normaler intravasaler Volumenverhältnisse steht, so ist die Annahme von RINSLER und RIGBY (88) gar nicht so unberechtigt, wonach die erhöhte Aldosteronausschüttung während der normalen Schwangerschaft nichts anderes darstellen soll als die physiologische Antwort der mütterlichen NNR auf Verluste an extracelluläre Flüssigkeitsräume.

Die besonders hohe Aldosteronausscheidung bei schwangeren Diabetikerinnen scheint dann auch im größeren Salz- und Wasserbedarf des größeren Feten und der größeren Amnionwassermenge eine Erklärung zu finden.

Demnach würde die erhöhte Aldosteronsekretion in der Schwangerschaft analog zu den gefundenen Verhältnissen bei nephrotischem Oedem oder dekompensierter Lebercirrhose darin begründet sein, einem intravasalen Flüssigkeitsverlust entgegenwirken zu können.

Aber allein die Tatsache, daß bei Gestosen eine deutliche Hypovolämie des Gefäßsystems vorliegt und trotzdem eine gegenüber normaler Gravidität stark verringerte Aldosteronsekretion besteht, läßt die Gültigkeit dieser Hypothese als fraglich erscheinen.

KUMAR u. Mitarb. (51) fanden nach Untersuchungen der Aldosteronausscheidung und nach Bestimmungen von intracellulärem Na durch M. rectus-Biopsien, daß bei normaler Gravidität die erhöhte Aldosteronausscheidung gewöhnlich mit niedrigen Werten intracellulären Natriums einherging, bei der Praeeklampsie dagegen umgekehrte Verhältnisse bestanden. Aus diesen Beobachtungen leiteten sie die Forderung nach einem Mechanismus ab, der kompensatorisch der biologischen Wirkung des bei normaler Schwangerschaft vermehrt produzierten Aldosterons die Waage hält. Und zwar vermuten sie die Existenz eines sogenannten "cell-sodium-lowering-factor" (C.S.L. Faktor), der das intracelluläre Natrium zu vermindern vermag und somit einen Reiz zu vermehrter Aldosteronproduktion darstellt. Bei der Praeeklampsie nun soll dieser Faktor irgendwie unterdrückt worden sein, und mit der beobachteten Wiederanhäufung von Na in den Zellen geht auch der Stimulus für die Aldosteronproduktion größtenteils verloren und die niedrige Ausscheidung von Aldosteron bei der Praeeklampsie hätte ihre Erklärung. Abgesehen davon, daß diese Theorie eine Gleichung mit einer Unbekannten darstellt, ist die Regulation der Aldosteronproduktion gewiß komplexer (45) und nicht allein, wenn überhaupt, vom intracellulären Na-Gehalt abhängig.

Auch einen Kompensationsmechanismus, nur mit dem Progesteron als Antagonist zum Aldosteron, stellen LAIDLAW (54), LANDAU (55), LAYNE (56), WATANABE (120) und deren Mitarbeiter zur Diskussion. Alle Autoren konnten in ihren Belastungsversuchen mit hohen Dosen Progesteron einen natriuretischen Effekt desselben und einen nachfolgenden Anstieg der Sekretionsrate von Aldosteron beobachten. Mit der Progesteronapplikation erzielte LAIDLAW eine deutliche Natriurese, dann folgte eine gewisse Na-Retention, und schließlich hatte sich scheinbar ein dynamisches Gleichgewicht zwischen

Na-Ausscheidung und Na-Retention herausgebildet. Mitunter hörte im Versuch schon vor Anstieg der Aldosteronsekretionsrate die Natriurese auf, dafür wurden aber vermehrt 17-Ketosteroide im Harn gefunden, so daß sich die Beteiligung auch anderer Steroide an diesem Antagonismus denken läßt.

Interessant sind die Untersuchungsergebnisse von LANDAU (55) bei einer Addison-Kranken, die zur Substitution Aldosteron und Cortisol erhielt. Mit 50 mg Progesteron täglich, über einen Zeitraum von 10 Tagen gegeben, konnte ein ausgesprochener natriuretischer Effekt erzielt werden, der jedoch nach Absetzen von Aldosteron bei gleicher Dosierung des Progesterons ausblieb.

Eine scheinbare Abhängigkeit der natriuretischen Wirkung des Progesterons von der Anwesenheit einer gewissen Aldosteronmenge zeigte sich auch bei weiteren Versuchen an Nebenniereninsuffizienten.

150 mg Progesteron vermochten den Na-retinierenden Effekt von 20 μ Aldosteron i.v. aufzuheben, dieselbe Dosis ohne Aldosteron gegeben blieb unwirksam auf die Natriumausscheidung. Andererseits konnten 150 mg Progesteron die Wirkung von 40 oder 50 μ Aldosteron i.v. nicht mehr blockieren.

Demnach könnte die natriuretische Wirkung des Progesterons abhängen:

- 1) Von der Anwesenheit tubulär wirksamen Aldosterons überhaupt und
- 2) Von einem Mißverhältnis der beiden antagonistisch wirkenden Hormone zugunsten des Progesterons.

Leider sind noch keine Untersuchungen darüber vorgenommen worden, in welchem Verhältnis biologisch wirksamer Mengen sich evtl. Progesteron und Aldosteron hinsichtlich ihrer tubulären Wirkung die Waage halten.

LANDAU konnte ja lediglich feststellen, daß 150 mg zugeführten Progesterons 20 μ Aldosteron i.v. an seiner Wirksamkeit hinderte. Damit ist aber noch keine Aussage über das Verhältnis tatsächlich

renal wirksamer Mengen der beiden Hormone gemacht.

Wenn nun tatsächlich eine gegenseitige Kompensation zwischen Aldosteron und Progesteron bestehen sollte, dann müßte

- 1) Bei der normalen Na-Ausscheidung in der Schwangerschaft die Sekretionsrate beider Hormone in Korrelation stehen, und
- 2) Bei Belastungen mit hohen Dosen der einen Komponente müßte die Sekretionsrate des Antagonisten ansteigen, um ein relativ konstantes Verhältnis wieder herzustellen oder es müßte bei Versagen, bzw. nicht Zutreffen dieses Mechanismus zu Veränderungen der Na-Ausscheidung kommen.

Der ersten Forderung würden die Ergebnisse nach Isotopenversuchen durch van de WIELE (122) in etwa entsprechen. Er fand bei 4 normalen Schwangeren im 3. Trimester der Gravidität für Progesteron eine Sekretionsrate von 265-500 mg täglich, für Aldosteron 1 210 - 2 250 μ g täglich. Bei Gestosepatienten wurde für beide Hormone eine stark verminderte Bildungsrate festgestellt, aber das bei normaler Gravidität gefundene Mengenverhältnis von 1:3 hatte sich zu Gunsten des Aldosterons verschoben (ca. 1:5).

KOCZOREK (50) sieht in eben diesem gestörten Gleichgewicht eine Erklärung für das Phaenomen, daß es bei Gestosen trotz einer stark verringerten Aldosteronausscheidung, die fast bei Normalwerten von Nichtgraviden liegt, zur Ausbildung von Oedemen (Wasser- und Salzretention) kommt.

Man sollte aber berücksichtigen, daß bei den Gestosepat., bei denen van de WIELE Aldosteronbestimmungen durchführte, die Kochsalzzufuhr stark eingeschränkt war, worin ja bekanntlich ein Stimulus für die Aldosteronsekretion liegt (5,6,7,8,9,30).

Um das von LANDAU (55) und anderen Autoren (50,54,

56,62,63,120) postulierte Gleichgewicht zwischen Na-ausscheidendem Progesteron und Na-retinierendem Aldosteron zu überprüfen, belastete STARK (106) 10 Nichtschwangere und 10 schwangere Frauen nach einer Vorperiode von 5 Tagen mit einer einmaligen Gabe von 200 und 400 mg Progesteron und untersuchte danach die Ausscheidung von Aldosteron, Cortisol, Cortison, Na und Kalium im Urin. Dabei konnten nach Progesteronapplikation im Vergleich zur Vorperiode bei beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen in der Corticosteroid- und Elektrolytausscheidung gesichert werden. Die Einzelergebnisse bei beiden untersuchten Gruppen waren jedoch recht uneinheitlich, und zieht man in Betracht, daß nur an einem Tage mit Progesteron belastet wurde, so dürfte es weiteren Untersuchungen vorbehalten sein, diese Frage restlos zu klären.

Nach zur Zeit an unserer Klinik noch laufenden Versuchen, bei denen nach hohen Aldosterongaben über längere Zeit vor allem ein evtl. kompensatorischer Anstieg der Progesteronproduktion geprüft werden soll, kann man aber jetzt schon sagen, daß die natriuretische Potenz des in der Schwangerschaft vermehrt gebildeten Progesterons allein nicht ausreichen dürfte, die große Diskrepanz zwischen Aldosteronproduktion und Elektrolytausscheidung hinreichend zu erklären.

In den Vordergrund diesbezüglicher Diskussionen ist in letzter Zeit die Vermutung gerückt, daß während der Schwangerschaft vermehrt gebildetes Aldosteron auch vermehrt an Proteine gebunden und somit biologisch inaktiv ist.

Und zwar macht man dafür die hohe Ausschüttung von Oestrogenen in der Schwangerschaft verantwortlich, da nach Versuchen von LAYNE (56), MEYER u. deren Mitarb. (65) die Oestrogene die Proteinbindung von Aldosteron erhöhen sollen. Damit würden für das Aldosteron dieselben Verhältnisse vorliegen, wie man sie für die in der Schwangerschaft eben-

falls vermehrt gebildeten Hormone Thyroxin (49) und Cortison sowie Cortisol (65, 101) gefunden hat, bei denen die erhöhte Proteinbindung gleichfalls durch die Oestrogenwirkung induziert wird.

Ebenfalls an eine Art Inaktivierung denkt BROWNE (15), nämlich, daß die Placenta ein Enzym zu bilden vermag, das die blutdrucksteigernden Hormone der NNR, die in der Schwangerschaft gesteigert gebildet werden, inaktivieren können. Fällt es irgendwie aus, so kommt es zur Blutdrucksteigerung. Das soll auch das Auftreten von Eklampsie nach Geburt der Placenta erklären, die eben bis zum Geburtstermin noch eine protektive Wirkung besaß. Daß die Oestrogene direkt in den Elektrolythaushalt einzugreifen vermögen, dafür liegt nach bisherigen Untersuchungen kein Beweis vor. Allerdings scheinen sie während der Schwangerschaft eine Rolle bei der Flüssigkeitszunahme im interstitiellen Raum zu spielen. Diesbezügliche Untersuchungen (34) haben nämlich gezeigt, daß die Oestrogene über eine Depolymerisation von Polysacchariden innerhalb der amorphen intercellulären Grundsubstanz, einem hydrophilen Kolloid, die Elektrolyt- und Wasserverbindungsfähigkeit im interstitiellen Raum erheblich steigern.

Ihr Einfluß dürfte sich jedoch nur maßgeblich bei der vermehrten Gewebsdurchsaftung in der Schwangerschaft geltend machen, bei der Entstehung der so oft bei einer ganz normalen Schwangerschaft auftretenden Beinoedeme scheinen mehr Störungen im sog. Starling'schen Prinzip vorzuliegen, dem Faktoren wie hydrostatischer Druck, Kapillarpermeabilität, onkotischer Druck und Venendruck zugrundeliegen.

Aus der gesteigerten Wasserverbindungsfähigkeit des interstitiellen Gewebes, dem meist erhöhten hydrostatischen Druck, dem vorwiegend in den unteren Extremitäten erhöhten Venendruck, der mitunter gestörten Kapillarpermeabilität und dem relativ verminderten onkotischen Druck resultiert

verständlicherweise bereits bei der normalen Gravidität eine gewisse Oedembereitschaft. Aber auf Grund vieler Untersuchungen besteht keine Berechtigung, selbst eine Summierung dieser genannten Faktoren allein für die Entstehung der manifesten Oedeme bei den Gestosen verantwortlich machen zu wollen. Neben dem Oedem sind zwar erhöhter Blutdruck und Proteinurie die charakteristischen Symptome bei den Gestosen, aber sicherlich gibt es noch eine ganze Reihe anderer Faktoren, die in der Pathogenese des Oedems eine Rolle spielen, z.B. auf humoralem Wege ihren Einfluß geltend zu machen.

Dabei dachte man u.a. auch an das Adiuretin (Vasopressin), ein Hormon des Hypophysenhinterlappens, das in Folge seiner wasserretinierenden Wirkung durchaus in Erwägung zu ziehen ist (46, 48). Mit Hilfe von 3 verschiedenen Nachweismethoden konnte aber zwischen Serumwerten von Frauen mit Gestosen und normalen Graviden kein Unterschied festgestellt werden (34). Außerdem soll Schwangerenblut am Ende der Tragzeit gegenüber Nichtschwangeren in der Lage sein, das Adiuretin in einem 500 bis 1000mal höheren Ausmaß zu inaktivieren.

Zahlreiche, zum größten Teil schon erwähnte Autoren haben mit Hilfe verschiedener Versuchsmethoden die Rolle des Aldosterons bei der Entstehung der Gestoseoedeme zu klären versucht. Daß Aldosteron die Gestose als solche verursachen kann, dagegen spricht vor allem schon die Tatsache, daß schwangere Frauen nach beidseitiger Adrenalektomie eine Praeeklampsie bekamen (11, 21, 72).

Eine Ergänzung zu den bereits erörterten Untersuchungen auf diesem Gebiet bilden die Versuche mit Kochsalzbelastungen bei Schwangeren und Gestosen. BOWER (14) prüfte die Kochsalzverträglichkeit bei Schwangeren und Praeeklampsie, wo-

bei keine blutdrucksenkenden und entwässernden Mittel gegeben wurden. 341 Patientinnen erhielten 2 Gramm Kochsalz per os, 201 Patientinnen 10 g, 197 sogar 25 g. Die Ergebnisse zeigten, daß eine Verminderung oder Vermehrung der NaCl-Zufuhr bei der Praeeklampsie keinen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit und auf die Geburt hatte. MENGERT u. Mitarb. (64) sowie ZUSPAN (126) kamen zu demselben Resultat, und ROBINSON (89) konnte sogar beobachten, daß innerhalb einer Gruppe von 1038 Schwangeren, die nur wenig Salz während der Gravidität zu sich nahmen, 97 Toxaemien, 287 Oedeme und 32 Blutdrucksteigerungen zu verzeichnen waren, während in einer Gruppe von 1038 Schwangeren, die sehr viel Salz zu sich nahmen, nur 38 Toxaemien, 163 Oedeme und 17 Blutdrucksteigerungen auftraten. Daraufhin wurden 20 Schwangere mit Toxaemie zusätzlich mit NaCl-Gaben bis zu 30 g belastet, ohne irgendwelche Verschlechterung ihrer Symptome zu zeigen, eher war noch ein Rückgang zu bemerken.

Diese Ergebnisse verdienen nicht nur, diskutiert zu werden, sondern sind auch richtungsweisend für weitere Untersuchungen, denn letzten Endes geht es hier nicht nur um die Frage einer grundsätzlichen Behandlung von Gestoseoedemen, sondern auch um die Klärung ihrer Genese und der Ätiologie der Gestose überhaupt, zu deren Lasten im Vergleich zu andern geburtshilflichen Komplikationen heute die meisten Todesfälle gehen. Die Ätiologie der genuinen Schwangerschaftstoxikosen ist wie gesagt bis heute noch nicht ganz geklärt.

Vielfältige Untersuchungen und koordinierende Überlegungen haben das primär auslösende Agens dieser schweren schwangerschaftsspezifischen Erkrankung zwar noch nicht ermitteln können, sie stellen jedoch Bausteine am Mosaik eines Ganzen dar und dürften zumindest befruchtend auf weitere wissenschaftliche Bemühungen wirken.

Unsere Untersuchungen sollten ein Beitrag zur Klärung der Frage sein, ob zusätzliche hohe Aldosterongaben bei normaler Schwangerschaft Symptome, wie sie zum Krankheitsbild einer Gestose gehören, provozieren können. Unseren Ergebnissen nach und in der Bestärkung durch Untersuchungsergebnisse anderer Autoren glauben wir sagen zu können, daß das Mineralocorticoid Aldosteron zwar ohne Zweifel durch die Bereitstellung des wichtigsten Oedembausteins, des Natriums, die Ausbreitung von pathologischen extracellulären Flüssigkeitsansammlungen ermöglichen kann, aber als primär auslösender Faktor bei den Oedemen in der Schwangerschaft keine Rolle spielt.

Zusammenfassung

10 normale Schwangere zwischen dem V. und IX. Schwangerschaftsmonat wurden nach einer 5tägigen Vorperiode während einer Hauptperiode von 10 Tagen mit 1000 Aldosteron/Tag belastet. Gesammelt wurde der 24-Std-Harn und daraus flammenphotometrisch die tägliche Ausscheidung des Natriums und Kaliums bestimmt. Außerdem wurden für jeden Tag ermittelt :

Der Natrium-Kalium-Quotient, der Blutdruck, das Körpergewicht, der Leibesumfang, die Oberschenkel- und Knöchelweite.

Im paarweisen Vergleich mit Werten der Vorperiode konnte bei keinem der untersuchten Fälle nach Aldosteronapplikation in irgendeinem Zeitabschnitt der Hauptperiode eine signifikante Änderung gegenüber der Ausgangslage festgestellt werden.

Auch ein Vergleich der Durchschnittswerte für jeden Versuchstag ergab keine signifikante Abweichung zwischen Vor- und Hauptperiode. Natrium- und Kaliumausscheidung blieben unbeeinflusst. Abgesehen von der physiologischen Gewichtszunahme zeigte sich bei keiner Schwangeren

eine zusätzliche Gewichtszunahme oder Blutdrucksteigerung. In keinem Falle wurde eine Oedembildung beobachtet.

Verantwortliche Mechanismen für die enorme Aldosterontoleranz während der normalen Schwangerschaft sowie die Rolle des Aldosterons bei der Pathogenese der Schwangerschaftsoedeme werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

- 1) August, J.Th., D.H.Nelson and G.W.Thorn:
Response of normal subjects of aldosterone.
J.clin.Invest. 37,1549 (1958)
- 2) Ayres, P.J., R.P.Gould, S.A.Simpson and J.F.Tait:
The in vitro demonstration of differential corticosteroid production within the ox adrenal gland.
Biochem.J. 63, 19 P (1956)
- 3) Ayres, P.J., W.H.Pearlman, P.F.Tait and S.A.Tait:
The biosynthetic preparation of (16-³H) aldosterone and (16-³H) corticosterone.
Biochem.J. 70,230 (1958)
- 4) Bartolomei, G.e A.Omnis: Il corticosurrene nelle tossicosi gravidiche. (Quadri istomorfologici ed istochimici)
Attual.Ostet.Ginec. 1, 63 (1955)
- 5) Bartter, F.C.: The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain disease states.
Metabolism 5, 369 (1956)
- 6) Bartter, F.C., G.W.Liddle, L.E.Duncan jr., J.K.Bar-der and C.Delea: The regulation of aldosterone secretion in man. The role of volume.
J.clin.Invest. 35, 1306-1315 (1956)
- 7) Bartter, F.C.: The role of aldosterone in the regulation of body fluid volume and composition.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 10, Suppl. 31,50 (1958)
- 8) Bartter, F.C., J.H.Mills, E.G.Biglieri and C.Delea: Studies on the control and physiologic action of aldosterone.
Recent Progr.Hormone Res. 15,311 (1959)

- 9) Bartter, F.C. and D.S. Gann: On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone.
Circulation 21, 1016-1023 (1960)
- 10) Baulieu, E.E., M. de Vigan, H. Bricaire and M.F. Jayle: Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with Addison's disease.
J. clin. Endocr. 17, 1478-1482 (1957)
- 1) Bergmann, P.; H. Ekmann, B. Hakansson and B. Sjögren: Adrenalectomy during pregnancy with the appearance of the preeclampsia of term in a case of Cushing's syndrome.
Acta endocr. (Kbh) 35, 293-298 (1960)
- 2) Berliner, D.L., J.E. Jones and H.A. Salhanick: The isolation of adrenal-like steroids from the human placenta.
J. biol. Chem. 223, 1043-1053 (1956)
- 3) Biron, P., E. Koiw, W. Nowaczynski, J. Brouillet and J. Genest: The effect of intravenous infusions of valine - 5 - angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone.
J. clin. Invest. 40, 338 (1961)
- 4) Bower, D.: The influence of dietary salt intake on pre-eclampsia.
J. Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth 71, 123-125 (1964)
- 5) Browne, F.J.: Aetiology of pre-eclamptic toxemia and eclampsia.
Lancet 1958, I, 115
- 6) Buchborn, E., Kh. R. Roczorek und H.P. Wolff: Aldosteronausscheidung und tubuläre Nierenfunktion.
Klin. Wschr. 35, 452-459 (1957)

- 17) Carpenter, Ch.C.J., J.O.Davis and C.R.Ayers:
Relation of renin, angiotensin II
and experimental renal hypertension
to aldosterone secretion.
J.clin.Invest. 40, 2026 (1961)
- 18) Carpenter, Ch.C.J., J.O.Davis and C.R.Ayers:
Concerning the role of arterial baro-
receptors in the control of aldosterone
secretion.
J.clin.Invest. 40, 1160 (1961)
- 19) Chesley, L.C., C.Valenti and L.Vichanco: Alte-
rations in body fluid compartments and
exchangeable sodium in the early puer-
perium.
Amer.J.Obstet. 77, 1054-1064 (1959)
- 20) Christy, N.P. and J.W.Jailer: Failure to demon-
strate hydrocortisone and aldosterone
during pregnancy in addison's disease.
J.clin.Endocr. 19, 263 (1959)
- 21) Cohen, M.: Addison's disease complicated by
toxemia of pregnancy.
Arch.interne Med. 81, 8079 (1948)
- 22) Davey, D.A., W.I.O.Sullivan and Mc Clure Browne:
Total exchangeable sodium in normal
pregnancy and in pre- eclampsia.
Lancet 1961, I, 519-523
- 23) Davis, J.O., B.Kliman, N.A.Yankopoulos and R.E.
Peterson: Increased ald. secretion
following acute constriction of the
inferior vena cava.
J.clin.Invest. 37, 1783 (1958)
- 24) Davis, J.O., C.R.Ayers and Ch.C.J.Carpenter:
Renal origin of an aldosterone stimu-
lating hormone in dogs with thoracic
caval constriction and in sodium -
depleted dogs.
J.clin.Invest. 40, 1466 (1961)

- 25) Davis, J.O., Ch.C.J. Carpenter, C.R. Ayers, J.E. Holman and R.C. Bahn: Evidence for secretion of an aldosterone stimulating hormone (A.S.H.) by the kidney. J.clin.Invest. 40, 684 (1961)
- 26) Deming, Q.B., and J.A. Luetscher jr.: Bioassay of desoxycorticosterone - like material in urine. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 73, 171 (1950)
- 27) Desaulles, P.; J. Tripod und W. Schuler: Wirkung von Elektrocortin auf die Elektrolyt-ausscheidung im Vergleich zu Desoxycorticosteron. Schweiz.med.Wschr. 83, 1088 (1953)
- 28) Dieckmann, W.J. and R.E. Pottinger: Etiology of pre-eclampsia-eclampsia. V. Extra- and intracellular balances. Amer.J.Obstet. 70, 822-860 (1955)
- 29) Dieckmann, W.J. and R. Pottinger: Total exchangeable sodium and space in normal and pre- eclamptic patients determined with sodium²² Amer.J.Obstet. 74, 816-833 (1957)
- 30) Duncan, L.E. jr., G.W. Liddle, F.C. Bartter and K. Buck: The effect of changes in body sodium on extracellular fluid volume and aldosterone and sodium excretion by normal and edematous men. J.clin.Invest. 35, 1299-1305 (1956)
- 31) Edelmann, J.S. and J.J. Leibmann: Anatomy of body water and electrolytes. Amer.J.Med. 27, 256 (1959)
- 32) Feldmann, D., Ch.v.d.Wende and E. Kessler: The effect of aldosterone on oxydative enzymes of the rat kidney. Biochem.biophys.Acta 51, 401-403 (1961)

- 33) Franken, F.H.: Hormonelle Beeinflussung des Salz- und Wasserhaushaltes. Münch.Med. Wschr.
40, 1945 1953 (1963)
- 34) Friedberg, V.: Untersuchungen über die Wasser- und Elektrolytverteilung in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Zbl.Gynäk. 80, 159 - 171 (1958)
- 35) Friedberg, V., H.Vorherr u. G. Stark: Adiuretinuntersuchungen während der normalen Schwangerschaft und bei Gestosen. Arch.Gynäk. 192, 483-491 (1960)
- 36) Friedberg, V.: Die Nierenfunktion in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Geburtsh.u.Frauenh. 21, 333-344 (1961)
- 37) Friedberg, V.: Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes in der Schwangerschaft. Anästhesist 10, 334-339 (1961)
- 38) Gaunt, R., G.J.Ulsamer and J.J.Chart: Aldosterone and hypertension Arch.intern.Pharmakodynamie 110, 114-118 (1957)
- 39) Girerd, R.J. and D.M.Green: Excretion of sodium - retaining - factor by cortisone treated, adrenalectomized hypertensive patients. Acta Endocr. 28, 1-10 (1958)
- 40) Giroud, C.J.P., J.Stachenko and E.H.Venning: Secretion of aldosterone by the zone glomerulosa of rat adrenal glands incubated in vitro. Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 92, 154 (1956)
- 41) Gross, F.: Nebennierenrinde und Wasser- Salzstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung von Aldosteron. Klin.Wschr. 1956, 929

- 42) Gross, F. and W.D. Dettbarn: Water and salt loading in adrenalectomized dogs treated with cortexone, aldosterone and 9 α -fluorocortisol.
Acta Endocr. (Kbh.) 22, 335-370 (1956)
- 43) Gross, F.: Der heutige Stand der Forschung über die Nebennierenhormone.
Ärztl. Fortbildung 7, 153 (1957)
- 44) Gross, F. and H. Schmidt: Aldosterone overdosage in the rabbit.
Acta Endocr. (Kbh.) 28, 467-478 (1958)
- 45) Gross, F.: Die Steuerung der Aldosteronsekretion.
Schweiz. med. Wschr. 89, 1-7 (1959)
- 46) Herken, H.: Neue Untersuchungen über die hormonalen Ursachen des Ödems.
Wien. klin. Wschr. 70, 518 (1958)
- 47) Herrmann, R.: Flammenphotometrie
Springer Verlag 1956 Berlin-Heidelberg-Göttingen
- 48) Holtmeier, H.J. und P. Martini: Die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser bei Ödemkranken während diätetischer und medikamentöser Behandlung.
Dtsch. med. Wschr. 84, 1208 (1959)
- 49) Jones, K.M., R.L. Lloyd-Jones, A. Riondel, J.F. Tait, S.A.S. Tait, R.D. Bulbrook and F.C. Greenwood: Aldosterone secretion and metabolism in normal men and women and in pregnancy.
Acta Endocr. (Kbh.) 30, 321 (1959)
- 50) Koczorek, K.H.R., H.P. Wolff und M.L. Beer: Über die Aldosteronausscheidung bei Schwangerschaften und bei Schwangerschaftstoxikosen.
Klin. Wschr. 35, 497-502 (1957)

- 51) Kumar, D., L.A.W. Feltham and A.G. Gornall: Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and pre - eclampsia.
Lancet 1959, I, 541
- 52) Kuschinsky, G.u.H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964
- 53) Laidlaw, J.C., M. Cohen and A.G. Gornall: Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy.
J.clin.Endocr. 18, 222 (1958)
- 54) Laidlaw, J.C., J.L. Ruse and A.G. Gornall: The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion.
J.clin.Endocr. 22, 161-171 (1962)
- 55) Landau, R.L. and K. Lugibihl: Inhibition of the sodium - retaining influence of aldosterone by progesterone.
J.clin.Endocr. 18, 1237 (1958)
- 56) Layne, D.S., J.M. Clande, P.S. Vaishwanar and G. Pincus: The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and in steroid - treated women.
J.clin.Endocr. 22, 107-118 (1962)
- 57) Mach, R.: Zit. nach J. Fabre: Die Ödeme.
(Basel - Stuttgart, 1960)
- 58) Malvin, R.L. and W.S. Wilde: Stop flow studies on ion water and reabsorption in the dog.
Circulation 21, 902 (1960)
- 59) McCartney, CH.P., R.E. Pottinger and J.P. Harrod jr.: Alterations in body composition during pregnancy.
Amer.J.Obstet. 77, 1038-1053 (1959)

- 60) McGillivray, J., T. J. Buchanan and W. Z. Billewicz: Values of total exchangeable sodium and potassium in normal females based on weight, height and age.
Clin.Sci. 19, 17-25 (1960)
- 61) Mahran, M.: Sodium metabolism in gynecology and obstetrics.
J.Obstret.Gynec.Brit.Commonwealth 68, 597-603 (1961)
- 62) Martin, I. D. and I. H. Mills: Aldosterone excretion in normal and toxemic pregnancies.
J.Brit.med. 2, 571-573 (1956)
- 63) Martin, I. D. and I. H. Mills: The effect of pregnancy on adrenal steroid metabolism.
Clin.Sci. 17, 137 (1958)
- 64) Mengert, W. F. and D. A. Tacchi: Pregnancy toxemia and sodium chloride. Pretermenary report.
Amer.J.Obstet. 81, 601-605 (1961)
- 65) Meyer, C. J., D. S. Layne, J. F. Tait and G. Pincus: The binding of aldosterone to plasma proteins in normal, pregnant and steroid - treated women.
J.clin.Invest. 40, 1663-1671 (1961)
- 66) Mills, I. H.: Sodium - retaining steroids in nonoedematous patients. Production of oedema and heart - failure.
Lancet 1962, II, 1264-1267
- 67) Mills, J. N., S. Thomas and K. S. Williamson: The acute effect of hydrocortisone, desoxycorticosterone and aldosterone upon the excretion of sodium, potassium and acid by the human kidney.
J.Physiol. (Lond.) 151, 312-331 (1960)
- 68) Mills, J. N., S. Thomas and K. S. Williamson: The effect of intravenous aldosterone and hydrocortisone on the urinary electrolytes of the recumbant human subjects.
J.Physiol.(Lond.) 156, 415-423 (1961)

- 69) Moll, H.C.u.G.W.Daugherty: Stoffwechsel des Wassers und der Elektrolyte.
In Thannhauser "Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten." Georg Thieme Vlg., Stuttgart, 1957
- 70) Molnar, G., V.R.Maltox, H.L.Mason and M.H.Power: Chronic adrenocortical disfunctions, including aldosterone deficiency.
J.clin.Endocr. 19, 1023 (1959)
- 71) Morel, F.F.: Application des indicateurs radioactifs à l'étude des échanges ioniques entre le milieu cellulaire et le milieu extracellulaire.
Brux. méd. 39, 1079 (1959)
- 72) Moses, A.M., J.Lobotsky, M.S.C.W.Lloyd: The occurrence of preeclampsia in a bilaterally adrenalectomized woman.
J.clin.Endocr. 19, 987-994 (1959)
- 73) Muller, A.F., R.Veyrat et E.L.Manning: Étude de la sécrétion de l'aldostérone par l'aldostérone marquée au tritium.
Helv.med.Acta 26, 714 (1959)
- 74) Mulrow, P.J. and W.F.Ganong: The effect of hemorrhage upon aldosterone secretion in normal and hypophysectomized dogs.
J.clin.Invest. 40, 579 (1961)
- 75) Neher, R. and A.Wettstein: Physiochemical detection and measurement of aldosterone in body fluids and tissues.
Acta endocr. (Kbh) 18, 386 (1955)
- 76) Neher, R. and A.Wettstein: Physiochemical estimation of aldosterone in urine.
J.clin.Invest. 35, 800 (1956)

- 77) Neher, R.: Aldosterone and other adrenocortical hormones in human adrenals and adrenals tumours. An international symposium on aldosterone.
London: J. & A. Churchill 1958
- 78) Neher, R. u. G. Stark: Nachweis von Corticosteroiden in menschlicher Placenta und Isolierung von 16α -Hydroxytestosteron.
Experientia (Basel) 17, 510 (1961)
- 79) Nicholson, T. F.: A comparison of the effects of proximal and distal tubular damage on the action of desoxycorticosterone and aldosterone.
Canad. J. Biochem. 35, 641 (1957)
- 80) Nowaczynski, W. P., R. Steyermark, J. Genest and R. N. Jones: Detailed study of purified urinary aldosterone fraction.
Canad. J. Biochem. 35, 425 (1957)
- 81) Peterson, R. F., B. Kliman and M. E. Bollier: A physical method for determination of steroids in biological extracts.
Abstracts of papers, 131 st Meet.
Amer. chem. Soc. 1957, 590
- 82) Pike, R. L.: Sodium intake during pregnancy.
J. Amer. diet. Ass. 44, 176-181 (1964)
- 83) Platt, R., A. E. Stewart and E. W. Emery: The etiology, incidence and heredity of pre-eclamptic toxemia of pregnancy.
Lancet 1958, I, 552-556.
- 84) Plentl, A. A. and M. J. Gray: Total body water, sodium space and total exchangeable sodium in normal and toxemic pregnant women.
Amer. J. Obstet. 78, 472-478 (1959)

- 85) Rausch-Stroomann, J.G., D. Glaubitt u. F. Kapischke:
Stoffwechseluntersuchungen mit exogen
zugeführtem Aldosteron.
Endokrinologie 37, 217 (1959)
- 86) Rauschkolb, E.W., G.L. Farrel and S. Koletsky:
Aldosterone secretion after hypophysec-
tomie.
Amer. J. Physiol. 184, 55 (1956)
- 87) Renzi, A.A., M. Renzi, J.J. Chart and R. Gaunt: The
effects of aldosterone and other stero-
ids on water intoxication and renal
function.
Acta endocr. (Kbh.) 21, 47 (1956)
- 88) Rinsler, M.G. and B. Rigby: Function of aldo-
sterone in the metabolism of sodium
and water in pregnancy.
Brit. med. J. II, 966-969 (1957)
- 89) Robinson, M.: Salt in pregnancy.
Lancet 1958, I, 178-181
- 90) Rosemberg, E., M. Demany, E. Budnitz, R. Underwood
and A. and R.S. Leard: Effects of ad-
ministration of large amounts of d'al-
dosterone in normal subjects and in a
patient with sheehan's syndrome.
J. clin. Endocr. 22, 465-480 (1962)
- 91) Ross, E.J., W.J. Reddy, M. Rivèra and G.W. Thorn:
Effects of i.v. infusions of dl -
aldosterone acetate on sodium and
potassium excretion in man.
J. clin. Endocr. 19, 289 (1959)
- 92) Schmidlin, J., G. Anner, J. Billeter u. A. Wettstein:
Über Synthesen in der Aldosteronreihe.
II. Totalsynthese des racemischen Al-
dosterons.
Experientia (Basel) 11, 365 (1955)
- 93) Siebenmann, R.E.: Lokalisation der Aldosteron-
bildung in der menschlichen Neben-
nierenrinde.
Schweiz. med. Wschr. 89, 387 (1959)

- 94) Siegenthaler, W.E.: Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und Salzhaushaltes mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung Aldosteron, Ödeme, Diuretika.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1961
- 95) Siegenthaler, W.E., A. Dowdy and J.A. Luetscher: Determination of secretion rate of aldosterone in normal man by use of (7-H -d) aldosterone and acid hydrolysis of urine.
J.clin.Endocr. 22, 172-177 (1962)
- 96) Simpson, S.A. and J.F. Tait: A quantitative method for the bioassay of the effect of adrenal cortical steroids on mineral metabolism.
Endocrinology 50, 150 (1952)
- 97) Simpson, S.A., J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.V.v. Euw u. T. Reichstein: Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel.
Experientia (Basel) 9, 333 (1953)
- 98) Simpson, S.A., J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.V.v. Euw, O. Schindler u. T. Reichstein: Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids.
Experientia (Basel) 10, 132 (1954)
- 99) Sims, E.A.H. and K.E. Krantz: Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women.
J.clin.Invest. 37, 1764 (1958)
- 100) Singer, B. and E.H. Venning: Method of assay of a sodium - retaining - factor in human urine.
Endocrinology 52, 623 (1953)

- 101) Slaunwhite, W.R. jr. and A.A. Sandberg: Transcortin: a corticosteroidbinding protein of plasma.
J.clin.Invest. 38, 384-391 (1962)
- 102) Smith, H.W.: The kidney. Structure and function in health and disease.
New York: Oxford University Press 1951
- 103) Staemmler, H.J.: Nebennierenrindenfunktion und Corticoidausscheidung bei den Schwangerschaftstoxikosen.
Arch.Gynäk. 183, 154 (1953)
- 104) Stark, G.: Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen und pathologischen Gravidität.
Arch.Gynäk. 192, 519-530 (1960)
- 105) Stark, G.: Zum Abbau und der Bildung des Aldosterons bei Nichtschwangeren und Schwangeren.
Arch.Gynäk. 197, 484-493 (1962)
- 106) Stark, G.: Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol sowie von Natrium und Kalium nach hoher Progesterongabe.
Arch.Gynäk. 197, 28-35 (1962)
- 107) Stark, G.: Aldosteron und Schwangerschaft: 9. Symposium der dtsh. Gesellschaft für Endokrinologie in Wiesbaden und Mainz vom 3.-5. Mai 1962 über Aldosteron.
Springer-Verlag-Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963
- 108) Sonnenblick, E.H., P.J. Cannon and J.H. Laragh: The nature of the action of intravenous aldosterone: evidence for a role of the hormone in urinary dilution.
J.clin.Invest. 40, 903-913 (1961)

- 109) Swann, H.G.: The pituitary - adrenocortical relationship.
Physiol.Rev. 20, 493 (1940)
- 110) Swingle, W.W., J.P. Da Vanzo, G. Glenister and H. C. Crossfield: Role of gluco - and mineralocorticoids in salt and water metabolism of adrenalectomized dogs.
Amer.J.Physiol. 196, 283-286 (1959)
- 111) Truninger, B. and W. Siegenthaler: Aldosteron und Diuretika.
Klin.Wschr. 38, 385-388 (1960)
- 112) Uete, T. and E.H. Venning: The effect of cortisone, hydrocortisone and 9α - fluoro - 16α - hydroxy - A' - hydrocortisone on the action of desoxycorticosterone and aldosterone with respect to electrolyte excretion.
Endocrinology 67, 62-69 (1960)
- 113) Ulick, S., J.H. Laragh and S. Lieberman: The isolation of urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone.
Trans.Ass.Amer.Phycns. 71, 225 (1958)
- 114) Vander, A.J., R.L. Malvin, W.S. Wilde, J. Lapidus, L.P. Sullivan and V.M. McMurray: Effects of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 99, 323 (1958)
- 115) Venning, E.H., B. Singer and G.A. Simpson: Adrenocortical function in toxemia of pregnancy.
Amer.J.Obstet. 67, 542 (1954)
- 116) Venning, E.H. and I. Dyrenfurth: Aldosterone excretion in pregnancy.
J.clin.Endocr. 16, 426 (1956)

- 117) Venning, E.H., T. Pimrose, L.C.S. Caligaris and I. Dyrenfurth: Aldosterone excretion in pregnancy.
J.clin.Endocr. 17, 473 (1957)
- 118) Venning, E.H., S. Sybulski, V.E. Pollak and R.J. Ryan: Aldosterone excretion in two adrenalectomized pregnant women.
J.clin.Endocr. 19, 1486-1491 (1959)
- 119) Vesin, P.: Etude critique de certains aspects de la physiologie rénale.
Presse méd. 67, 2095 (1959)
- 120) Watanabe, M. and S. Solomon: Aldosterone secretion rate in normal and abnormal pregnancy and in the normal menstrual cycle.
Canad.med.Ass.J. 90, 489 (1964)
- 121) Wettstein, A.: Über die Chemie des Aldosterons.
Schweiz.med.Wschr. 85, 660 (1955)
- 122) Wiele, van de, R.L., E. Gursipide, W.G. Nelly, J. Lavagh and S. Lieberman: The secretory rate of progesterone and aldosterone in normal and abnormal late pregnancy.
Acta endocr. (Kbh.) 35, Suppl. 51, 159 (1960)
- 123) Whiteley, H.J. and H.B. Stoner: The effect of pregnancy on the human adrenal cortex.
J.Endocr. 14, 325 (1957)
- 124) Wintersteiner, O. and J.J. Pfiffner: Chemical studies on adrenal cortex.
J.biol.Chem. 116, 291 (1936)
- 125) Wolff, H.P.: Hormonale Störungen der tubulären Nierenfunktion.
Klin.Wschr. 37, 670 (1959)
- 126) Zuspan, F.P. and J.P. Bell: Variable salt-loading during pregnancy with pre-eclampsia.
Obstet. & Gynec. 18, 530-534 (1961)

Mein aufrichtiger Dank gebührt
an dieser Stelle

Herrn Prof. Dr. med. G. Stark,
dem ich wertvolle Anregungen
verdanke.

Lebenslauf

Ich, Franz Manfred D e r r a , bin am 13.10.1938 in Elbing/Westpr. als Sohn des Oberschullehrers Franz Josef Derra und seiner Ehefrau Lucia, geb. Grünke geboren und röm.-kath. Bekenntnisses.

Vom 1. Sept. 1944 bis Febr. 1945 besuchte ich die Volksschule in Marienburg/Westpr.; dann erfolgte die Flucht unserer Familie nach Lengenfeld/Opf.. Ich besuchte die dortige Volksschule bis Aug. 1948, danach das Humanistische Gymnasium in Weiden/Opf. bis zum Sept. 1952.

Infolge eines Stellungswechsels meines Vaters besuchte ich ab Sept. 1952 das Humanistische Gymnasium in Mainz, an dem ich im März 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung meines Wehrdienstes vom 1. April 1958 bis 31. März 1959 bei der Luftwaffe der Bundeswehr begann ich am 1. Mai 1959 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz das Studium der Medizin.

Nach dem 5. Semester legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab und nach 11 Semestern Studium hatte ich am 14. Dez. 1964 das Medizinische Staatsexamen erfolgreich bestanden.

Seit 1. März 1965 bin ich als Medizinalassistent am St. Willehad Hospital in Wilhelmshaven tätig.

